Davidso

Principii și practică ale

Studiază inteligent cu

H.WÎHI

Ediția a 22-a

*** Consult student**

Editat de

Brian R. Walker Nicki R.Colledge Stuart H. Ralston Ian D. Penman

a lui Davidson

Principii și practică ale

Medicament

Ediția a 22-a

Sir Stanley Davidson (1894-1981) Acest celebru manual a fost creația unuia dintre marii profesori de medicină ai secolului al XX-lea. Stanley Davidson sa născut în Sri Lanka și și-a început pregătirea medicală de licență la Trinity College, Cambridge;

aceasta a fost întreruptă de Primul Război Mondial și reluată ulterior la Edinburgh. A fost grav rănit în luptă, iar măcelul și risipa șocantă a vieții tinere pe care le-a întâlnit la acea vreme au avut un efect profund asupra atitudinilor și valorilor sale ulterioare.

În 1930, Stanley Davidson a fost numit profesor de medicină la Universitatea din Aberdeen, unul dintre primele catedre de medicină cu normă întreagă de oriunde și primul din Scoția. În 1938 a preluat catedra de medicină la Edinburgh și urma să rămână în acest post până la pensionare, în 1959. A fost un educator renumit și un profesor deosebit de talentat la pat, unde a predat că totul trebuie pus la îndoială și explicat. El însuși a ținut majoritatea prelegerilor sistematice de Medicină, care au fost puse la dispoziție ca note dactilografiate care subliniau elementele esențiale și depășeau cu mult orice manual disponibil la acea vreme.

Principles and Practice of Medicine a fost conceput la sfârșitul anilor 1940, având originile în acele note de curs. Prima ediție, publicată în 1952, a fost o capodoperă a clarității și uniformității stilului. Era de dimensiuni și prețuri modeste, dar suficient de cuprinzător și de actualizat pentru a oferi studenților elementele principale ale unei bune practici medicale. Deși formatul și prezentarea au suferit multe schimbări în cele 21 de ediții ulterioare, viziunea și obiectivele originale ale lui Sir Stanley rămân. La mai bine de o jumătate de secol de la prima publicare, cartea sa continuă să informeze și să educe studenții, medicii și profesioniștii din domeniul sănătății din întreaga lume.

Cititorii ar putea fi interesați să asculte un interviu cu Sir Stanley Davidson, care poate fi găsit pe site-ul web al Colegiului Regal al Medicilor din Edinburgh la: www.rcpe. ac.uk/library-archives/sir-stanley-davidson-1894-1981.

Strategist de conținut: Laurence Hunter

Specialist în dezvoltare de conținut: Wendy Lee Manager de proiect: Louisa Talbott

Designer/Directie de proiectare: Miles Hitchen Manager ilustrație: Jennifer Rose

$ Davidson

Ediția a 22-a

Editat de

Brian R. Walker bsc md frcpe frse

profesor de endocrinologie, Universitatea din Edinburgh; Medic consultant onorific, Royal Infirmary din Edinburgh, Marea Britanie

Nicki R. Colledge bsc frcpe

medic consultant în medicină pentru vârstnici, Spitalul Liberton, Edinburgh și Royal Infirmary din Edinburgh; Lector principal onorific, Universitatea din Edinburgh, Marea Britanie

Stuart H. Ralston md frcp fmcjsci frse

Arthrita Research UK Profesor de reumatologie, Universitatea din Edinburgh; Consultant onorific reumatolog, Western General Hospital, Edinburgh, Marea Britanie

Ian D. Penman bsc md frcpe

Consultant gastroenterolog, Royal Infirmary din Edinburgh; Lector principal onorific, Universitatea din Edinburgh, Marea Britanie

Ilustrații de

Robert Britton

CHURCHILL LIVINGSTONE

ELSEVIER

Edinburgh Londra New York Oxford Philadelphia St Louis Sydney Toronto 2014

Principii și practică ale

LIVINGSTONE

ELSEVIER

O amprentă a Elsevier Limited

Prima ediție 1952 Ediția a doua 1954 Ediția a treia 1956 Ediția a patra 1958 Ediția a cincea 1960 Ediția a șasea 1962 Ediția a șaptea 1964 Ediția a opta 1966 Ediția a noua 1968 Ediția a zecea 1971 Ediția a 11974

Ediția a XII-a 1977

Ediția a treisprezecea 1981

Ediția a paisprezecea 1984

Ediția a XV-a 1987

Ediția a șaisprezecea 1991

Ediția a șaptesprezecea, 1995

Ediția a optsprezecea 1999

Ediția a XIX-a 2002

Ediția a douăzecea 2006

Ediția a douăzeci și unu 2010 Ediția a douăzeci și a doua 2014

Ediția principală ISBN-13: 978-0-7020-5035-0

Ediție internațională ISBN-13: 978-0-7020-5047-3 eBook ISBN-13: 978-0-7020-5103-6

British Library Cataloging in Publication Data

O înregistrare de catalog pentru această carte este disponibilă de la British Library

Catalogarea Bibliotecii Congresului în date de publicare

O înregistrare de catalog pentru această carte este disponibilă de la Biblioteca Congresului

Notificări

Cunoștințele și cele mai bune practici în acest domeniu sunt în continuă schimbare. Pe măsură ce noi cercetări și experiență ne extind înțelegerea, pot deveni necesare schimbări în metodele de cercetare, practicile profesionale sau tratamentul medical.

Practicienii și cercetătorii trebuie să se bazeze întotdeauna pe propria experiență și cunoștințe în evaluarea și utilizarea oricăror informații, metode, compuși sau experimente descrise aici. Atunci când utilizează astfel de informații sau metode, aceștia ar trebui să aibă grijă de propria lor siguranță și de siguranța celorlalți, inclusiv a părților pentru care au o responsabilitate profesională.

În ceea ce privește orice medicament sau produse farmaceutice identificate, cititorii sunt sfătuiți să verifice cele mai actuale informații furnizate (i) privind procedurile prezentate sau (ii) de către producătorul fiecărui produs care urmează să fie administrat, pentru a verifica doza sau formula recomandată, metoda și durata de administrare și contraindicațiile. Este responsabilitatea practicienilor, bazându-se pe propria experiență și cunoștințele pacienților lor, să pună diagnostice, să determine dozele și cel mai bun tratament pentru fiecare pacient în parte și să ia toate măsurile de siguranță adecvate.

În cea mai mare măsură a legii, nici Editorul, nici autorii, contribuitorii sau editorii nu își asumă nicio răspundere pentru orice vătămare și/sau daune aduse persoanelor sau proprietății ca urmare a răspunderii pentru produse, neglijență sau în alt mod, sau din orice utilizare sau operare a oricăror metode, produse, instrucțiuni sau idei conținute în materialul de aici.

Tipărit în China

editorului
este de a folosi
hârtie

fabricată
din păduri durabile

Prefață

De când Davidson's Principles and Practice of Medicine a fost publicată pentru prima dată în 1952, peste două milioane de exemplare au fost vândute, iar cartea a dobândit un număr mare de studenți în medicină, medici și alți profesioniști din domeniul sănătății din întreaga lume. A fost tradusă în multe limbi, cel mai recent în japoneză, rusă, italiană și poloneză și a câștigat numeroase premii, ultima ediție fiind foarte apreciată de British Medical Association Book Awards. Davidson's a rezistat, deoarece cu fiecare nouă ediție a evoluat pentru a oferi informații complete actualizate într-un format concis și ușor de citit.

De la începuturile sale, Davidson's a căutat să explice baza practicii medicale. Integrarea științei „preclinice” cu practica clinică este acum o caracteristică a multor programe de studii medicale de licență, iar mulți studenți îl folosesc pe Davidson de la începutul cursului lor de medicină. Ca recunoaștere a acestui fapt, prima parte a cărții, „Principiile medicinei”,

evidențiază mecanismele sănătății și bolii, împreună cu principiile profesionale și etice care stau la baza practicii medicale. Multe exemple de probleme clinice sunt incluse pentru a aduce științele medicale la viață pentru noul student și pentru a întineri interesul clinicianului cu experiență. A doua parte a cărții, „Practice of Medicine”, acoperă principalele specialități medicale. Fiecare capitol a fost complet revizuit pentru această ediție pentru a se asigura că reflectă „de vârf” cunoștințelor și practicii medicale și este prezentat la un nivel de detaliu pentru a satisface nevoile candidaților care se pregătesc pentru examenul pentru calitatea de membru al Colegiului Regal al Medicilor sau echivalentelor acestuia. Ca o recunoaștere a specialității emergente a medicinei accidentului vascular cerebral, acest subiect este acum acoperit într-un capitol separat din Bolile neurologice. Abordările chirurgicale ale managementului bolii sunt menționate în Davidson, dar cititorii sunt încurajați să consulte cartea soră, Principles and Practice of Surgery, pentru mai multe detalii.

Multe dintre inovațiile introduse în ultimele ediții au fost primite cu căldură. Am păstrat atât o abordare orientată către pacient, în secțiunile mereu populare „Examenul clinic” și „Prezentarea problemelor”, alături de conținut practic, în casetele „Urgențe” și „Punctul de practică”. Încorporarea temelor orizontale în carte - de exemplu, cu casetele „La bătrânețe” și „În sarcină” – a fost aplaudată și am extins această abordare prin adăugarea casetelor „În adolescență” în capitolele relevante; acestea subliniază punctele cheie în gestionarea tranziției pacienților între serviciile de pediatrie și cele pentru adulți.

din 16 țări oferă d|±cd]$^ împreună cu feedback-ul primit de la cititorii noștri globali, sunt cruciale pentru planificarea fiecărui capitol din fiecare nouă ediție. De asemenea, am vizitat mai multe școli de medicină din subcontinentul indian și am primit feedback neprețuit de la studenți și profesori. Am abordat cât mai multe dintre aceste sugestii posibil în această ediție.

Educația se realizează prin asimilarea informațiilor din multe surse, iar cititorii acestei cărți își pot îmbunătăți experiența de învățare prin utilizarea resurselor complementare. Platforma StudentConsult continuă să ofere acces online la textul și ilustrațiile ediției principale. Cartea este disponibilă și în diferite formate de cărți electronice. Davidson a avut o asociere de lungă durată cu cărțile sale surori, Macleod's Clinical Examination (acum la a 13-a ediție) și Principles and Practice of Surgery (acum la a 6-a ediție). „Familia” lui Davidson s-a extins odată cu publicarea lui Davidson’s Essentials of Medicine, o versiune de buzunar a textului principal solicitată de mult timp; Davidson's Foundations of Clinical Practice, un ghid pentru începerea muncii ca medic junior; Davidson's 100 Clinical Cases, care conține cazuri bazate direct pe „Prezentarea problemelor” din textul principal; și Macleod's Clinical Diagnosis, care descrie o abordare sistematică a diagnosticului diferențial al simptomelor și semnelor. Îi felicităm pe editorii și autorii acestor cărți pentru continuarea tradiției textelor concise, ușor de citit și frumos ilustrate.

Introducerea regulată de noi autori și editori în Davidson's este importantă pentru a menține prospețimea fiecărei ediții noi. Cu această ocazie, Dr. Ian Penman s-a alăturat echipei editoriale și 18 autori noi au contribuit cu materiale. Cu toții suntem mândri de a

produce o carte remarcabilă pentru următoarea generație de medici și de a continua marea tradiție stabilită pentru prima dată de Sir Stanley Davidson și transmisă de toți editorii și autorii anteriori, pentru ceea ce rămâne unul dintre cele mai importante manuale de medicină din lume.

BRW, NRC, SHR, IDP

Edinburgh

Cuprins

Lista problemelor de prezentare

Rezultate anormale ale investigației

Sindroame

Colaboratori

Albiruni Ryan Abdul Razak

MRCPI

Consultant oncolog medical, Princess Margaret Cancer Centre, Toronto; Profesor asistent, Universitatea din Toronto, Canada

Brian J. Angus

BSc DTM&H FRCP MD FFTM (Glas)

Reader in Infectious Diseases, Departamentul de Medicina Nuffield, Universitatea din Oxford; Director,

Centrul Oxford pentru Medicină Tropicală, Marea Britanie

Quentin M. Anstee

BSc MBBS PhD MRCP (Marea Britanie)

Lector principal, Institutul de Medicină Celulară, Universitatea Newcastle, Newcastle upon Tyne; Consultant onorific hepatolog, Spitalul Freeman, Newcastle upon Tyne, Marea Britanie

Andrew W. Bradbury

BSc MBChB(Hons) MD MBA FEBVS(Hon) FRCSE

Sampson Gamgee Profesor de Chirurgie Vasculară, Director de Asigurare și Îmbunătățire a Calității, Colegiul de Științe Medicale și Dentare, Universitatea din Birmingham, Marea Britanie

Leslie Burnett

MBBS PhD FRCPA FHGSA

Consultant patolog, NSW Health, PaLMS Pathology North, Royal North Shore Hospital, Sydney; Profesor clinic în patologie și medicină genetică, Sydney Medical School, Universitatea din Sydney, Australia

Mark Byers

OBE FRCGP MCEM MFSEM DA (Marea Britanie)

Medic generalist, Ministerul Apărării, Marea Britanie

Jenny IO Craig

MD FRCPE FRCPath

Consultant hematolog, Spitalul Addenbrooke, Cambridge, Marea Britanie

Allan D. Cumming

BSc MD FRCPE

Decan al Studenților, Colegiul de Medicină și Medicină Veterinară, Universitatea din Edinburgh, Marea Britanie

Graham Dark

MBBS FRCP FHEA

Lector principal în educația împotriva cancerului, Newcastle

Universitate; Consultant oncolog medical, Spitalul Freeman, Newcastle upon Tyne, Marea Britanie

Richard J. Davenport

FRCPE DM

Consultant neurolog, Royal Infirmary of

Edinburgh și Spitalul General de Vest,

Edinburgh; Lector principal onorific,

Universitatea din Edinburgh, Marea Britanie

Robert S. Dawe

MD FRCPE

Consultant dermatolog, Spitalul Ninewells și Facultatea de Medicină, Dundee; Cititor onorific clinic, Universitatea Dundee, Marea Britanie

David Dockrell

MD FRCPI FRCPG FACP

Profesor de Boli Infecțioase, Universitatea din

Sheffield, Marea Britanie

Michael J. Field

AM MD FRCP

Profesor emerit, Sydney Medical School,

Universitatea din Sydney, Australia

David R. FitzPatrick

MD FRCPE

Consultant în Genetică Clinică, Spitalul Regal pentru Copii Bolnavi, Edinburgh; Profesor, Universitatea din Edinburgh, Marea Britanie

Jane Goddard

dr. FRCPE

Consultant nefrolog, Royal Infirmary of

Edinburgh; Lector principal cu normă parțială, Universitatea din Edinburgh, Marea Britanie

Neil R. Grubb

MD FRCP

Consultant cardiolog, Edinburgh Heart

Centru; Lector principal onorific, Universitatea din Edinburgh, Marea Britanie

Phil Hanlon

BSc MD MPH

Profesor de Sănătate Publică, Universitatea din Glasgow, Marea Britanie

Richard P. Hobson

PhD MCRP (Marea Britanie), FRCPath

Consultant microbiolog, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust; Lector principal onorific, Universitatea Leeds, Marea Britanie

Sally H. Ibbotson

BSc(Hons) MD FRCPE

Lector principal clinic în Fotobiologie, Universitatea din Dundee; Consultant onorific dermatolog, Spitalul Ninewells și Școala de Medicină, Dundee, Marea Britanie

J. Alastair Innes

BSc MBChB PhD FRCPE

medic consultant, Western General Hospital, Edinburgh; Cititor onorific în medicina respiratorie, Universitatea din Edinburgh, Marea Britanie

David E. Jones

MA BM BCh PhD FRCP

Profesor de Imunologie Hepatică, Institutul de Medicină Celulară, Universitatea Newcastle, Newcastle upon Tyne; Consultant hepatolog, Spitalul Freeman, Newcastle upon Tyne, Marea Britanie

Peter Langhorne

dr. FRCPG

profesor de îngrijire a accidentului vascular cerebral, Universitatea din Glasgow;

Consultant onorific, Royal Infirmary, Glasgow, Marea Britanie

Stephen M. Lawrie

MD(Hons) FRCPsych FRCPE(Hons)

Șef, Divizia de Psihiatrie, Școala de Științe Clinice, Universitatea din Edinburgh; Consultant onorific psihiatru, Royal Edinburgh

Spitalul, Marea Britanie

John Paul Leach

MD FRCPG FRCPE

Neurolog consultant, Institutul de Neurostiinte, Spitalul General de Sud, Glasgow; Profesor onorific asociat clinic, Universitatea din Glasgow, Marea Britanie

Charlie W. Lees

MBBS FRCPE dr

Consultant gastroenterolog, Western General Hospital, Edinburgh; Lector principal onorific, Universitatea din Edinburgh, Marea Britanie

Gary Maartens

MBchB MMed

Medic consultant, Departamentul de Medicină, Spitalul Groote Schuur, Cape Town; Profesor de Farmacologie Clinică, Universitatea din Cape Town, Africa de Sud

Helen M. Macdonald

BSc(Hons) PhD MSc RNutr (Sănătate Publică)

Catedră în Nutriție și Sănătate Musculo-scheletică,

Universitatea din Aberdeen, Marea Britanie

Lynn M. Manson

MD FRCPE FRCPath

Consultant hematolog, Serviciul Național Scoțian de Transfuzie Sanguină; Lector principal onorific clinic, Universitatea din Edinburgh, Marea Britanie

Sara E. Marshall

FRCPE FRCPath PhD

Consultant onorific imunolog, NHS Tayside; Profesor de Imunologie Clinică, Universitatea Dundee, Marea Britanie

Simon Maxwell

MD PhD FRCP FRCPE FBPharmacoIS FHEA

profesor de învățare studenților (farmacologie clinică și prescripție), Universitatea din Edinburgh; Medic consultant onorific, Western General Hospital, Edinburgh, Marea Britanie

Rory J. McCrimmon

MD FRCPE

Profesor de Diabet Experimental și

Metabolism, Universitatea din Dundee; Consultant onorific, Spitalul Ninewells și Școala de Medicină, Dundee, Marea Britanie

Iain B. McInnes

FRCP PhD FRSE FMedSci

Muirhead profesor de medicină și director al

Institutul de Infecții, Imunitate și Inflamație, Colegiul de Medicină, Veterinară și Științe ale Vieții, Universitatea din Glasgow, Marea Britanie

David E. Newby

FESC FACC FMedSci FRSE

Fundația Britanică a Inimii John Wheatley

profesor de cardiologie, Universitatea din Edinburgh;

Consultant cardiolog, Royal Infirmary din Edinburgh, Marea Britanie

John D. Newell-Price

MA PhD FRCP

Cititor în Endocrinologie și Consultant Onorific Endocrinolog, Departamentul de Metabolism Uman, Școala de Medicină și Științe Biomedicale,

Sheffield, Marea Britanie

Graham R. Nimmo

MD FRCPE FFARCSI FFICIM

Medic consultant în medicină intensivă și educație clinică, Western General Hospital, Edinburgh, Marea Britanie

Simon IR Nobil

MBBS MD FRCP Dip Pal Med PGCE

Lector principal clinic în Medicină Paliativă, Universitatea Cardiff; Consultant onorific, Medicină paliativă, Royal Gwent Hospital, Newport, Marea Britanie

David R. Oxenham

MRCP

Consultant în îngrijiri paliative, Marie Curie Hospice, Edinburgh; Lector principal onorific, Universitatea din Edinburgh, Marea Britanie

Ewan R. Pearson

dr. FRCPE

profesor de medicină diabetică, Universitatea din Dundee; Consultant onorific în diabet, Spitalul Ninewells și Școala de Medicină, Dundee, Marea Britanie

Ian D. Penman

BSc MD FRCPE

Consultant gastroenterolog, Royal Infirmary din Edinburgh; Lector principal onorific, Universitatea din Edinburgh, Marea Britanie

Stuart H. Ralston

MD FRCP FMedSci FRSE

Arthrita Research UK Profesor de reumatologie, Universitatea din Edinburgh; Consultant onorific reumatolog, Western General Hospital, Edinburgh, Marea Britanie

Peter T. Reid

MD FRCPE

medic consultant, Western General Hospital, Edinburgh; Lector principal onorific în Medicină Respiratorie, Universitatea din

Edinburgh, Marea Britanie

Gordon R. Scott

BSc FRCP

Consultant in medicina genito-urinara,

Centrul de Sănătate Sexuală Chalmers, Edinburgh; Lector principal onorific, Universitatea din

Edinburgh, Marea Britanie

Jonathan R. Seckl

BSc MBBS PhD FRCPE FMedSci FRSE

profesor de medicină moleculară, decan executiv (medicină) și director adjunct (cercetare), Universitatea din Edinburgh; Medic consultant onorific, Royal Infirmary din Edinburgh, Marea Britanie

Michael Sharpe

MA MD FRCP FRCPE FRCPsych

profesor de medicină psihologică, Universitatea din Oxford; profesor onorific, Universitatea din Edinburgh; Consultant onorific în medicină psihologică, Oxford University Hospitals NHS Trust și Oxford Health NHS Foundation Trust, Marea Britanie

Peter Stewart

FRCPA FRCPA MBA

Director clinic, Sydney South West Pathology Service; Profesor asociat clinic, Universitatea din Sydney, Australia

Mark WJ Strachan

MD FRCPE

Consultant în Diabet și Endocrinologie, Western General Hospital, Edinburgh; Profesor onorific, Universitatea din Edinburgh, Marea Britanie

David Sullivan

FRCP FRCPA FCSANZ

Profesor asociat clinic, Școala Clinică Centrală, Școala de Medicină din Sydney, Universitatea din Sydney, Australia

Shyam Sundar

MD FRCP FNA

Profesor de Medicină, Institutul de Științe Medicale, Universitatea Hindu Banaras, Varanasi, India

Simon HL Thomas

BSc MD FRCP FRCPE

Medic consultant, Newcastle Hospitals NHS Foundation Trust; Profesor de farmacologie clinică și terapie, Universitatea Newcastle, Newcastle upon Tyne, Marea Britanie

A. Neil Turner

dr. FRCP

profesor de nefrologie, Universitatea din Edinburgh; Medic consultant onorific, Royal Infirmary din Edinburgh, Marea Britanie

Simon W. Walker

DM FRCPath FRCPE

Lector principal în Biochimie Clinică, Universitatea din Edinburgh; Consultant onorific Biochimist clinic, Royal Infirmary din Edinburgh, Marea Britanie

Tim Walsh

BSc(Hons) MBChB(Hons) FRCA FRCP FFICM MD MRes

profesor de îngrijire critică, Universitatea din Edinburgh; Consultant onorific, Royal Infirmary din Edinburgh, Marea Britanie

Henry Watson

MD FRCPE FRCPath

Consultant hematolog, Aberdeen Royal Infirmary; Lector principal onorific, Universitatea din Aberdeen, Marea Britanie

Julian White

MD FACTM

Consultant toxinolog clinic și șef de toxinologie, Spitalul pentru femei și copii, Adelaide; Profesor asociat, Departamentul de Pediatrie, Universitatea din Adelaide, Australia

Ioan PH. Sălbatic

DM FRCP

profesor de medicină, șef de catedră al

Obezitate și Endocrinologie, Institutul de Îmbătrânire și Boli Cronice, Universitatea din Liverpool; Medic consultant onorific, Spitalul Universitar Aintree, Liverpool, Marea Britanie

Miles D. Witham

Consiliul Consultativ Internațional

Director, profesor de medicină și ICU în sarcină, Colegiul Medical Maulana Azad, New Delhi, India

D. Dalus

Profesor și șef, Departamentul de Medicină Internă, Colegiul și Spitalul Medical, Trivandrum, India

Tapas Das

Profesor, Departamentul de Medicină, Colegiul și Spitalul Medical KPC, Jadavpur, Kolkata, India

Tarun Kumar Dutta

Șef, Secție de Hematologie Clinică; Profesor și șef, Departamentul de Medicină, Institutul Jawaharlal de Educație și Cercetare Medicală Postuniversitară (JIPMER), Puducherry, India

M. Abul Faiz

Profesor de medicină (pensionar), Sir Salimullah Medical College, Mitford, Dhaka, Bangladesh

Albert G. Frauman

profesor de farmacologie clinică și terapie, Universitatea din Melbourne; Director medical, Centrul Austin pentru Studii Clinice, Austin Health, Heidelberg, Victoria, Australia

Tsuguya Fukui

Președinte, Spitalul Internațional St Luke, Tokyo, Japonia

Hadi A. Goubran

Hematolog, Saskatoon Cancer Center și profesor adjunct, Colegiul de Medicină, Universitatea din Saskatchewan, Canada; Profesor de Medicină și Hematologie, Universitatea din Cairo, Egipt

Saman B. Gunatilake

Profesor de Medicină, Facultatea de Științe Medicale, Universitatea Sri Jayewardenepura, Sri Lanka

Rajiva Gupta

Director și șef, Reumatologie și Imunologie Clinică, Medanta - The Medicity, Gurgaon, India

SM Wasim Jafri

Alticharn profesor de medicină, decan asociat,

Universitatea Aga Khan, Karachi, Pakistan

Saroj Jayasinghe

Profesor, Departamentul de Medicină Clinică, Facultatea de Medicină, Universitatea din Colombo; Medic consultant onorific, Spitalul Național din Sri Lanka, Colombo, Sri Lanka

AL Kakrani

Profesor și șef, Departamentul de Medicină, Colegiul și Spitalul Medical Padmashree Dr DY Patil, Pimpri, Pune, India

Vasantha Kamath

Director-Decan, Institutul de Medicină din Karnataka

Științe (KIMS), Hubli, Karnataka, India

Piotr Kuna

Profesor de Medicină, Departamentul de Medicină Internă, Astm și Alergie, Spitalul Universitar Barlicki, Universitatea de Medicină din Lodz, Polonia

Ammar F. Mubaidin

Profesor asociat de Neurologie, Centrul Medical King Hussein, Amman, Iordania

Milind Nadkar

Profesor de medicină (medicină de urgență) și șef, servicii de reumatologie, Seth GS Medical College și KEM Hospital, Mumbai, India

Saraladevi Naicker

Profesor și șef, Divizia de Nefrologie; Șef academic, Departamentul de Medicină Internă, Universitatea din Witwatersrand, Johannesburg, Africa de Sud

Nardeep Naithani

Profesor și șef, Departamentul de Medicină Internă, Colegiul Medical al Forțelor Armate, Pune, India

Matei Ng

Profesor onorific clinic, Universitatea din Hong Kong, Spitalul Tung Wah, Hong Kong

Tommy Olsson

Profesor de Medicină, Departamentul de Medicină, Spitalul Universitar Umeâ, Umeâ, Suedia

Prem Pais

Decan și profesor de medicină, St John's Medical College, Bangalore, India

A. Ramachandran

Presedinte, India Diabetes Research Foundation, si presedinte, Dr A. Ramachandrans Diabet Spitalele, Chennai, India; Profesor invitat, Divizia de Diabet, Endocrinologie și Metabolism, Departamentul de Medicină, Imperial College, Londra, Marea Britanie

Medha Y Rao

Profesor de medicină internă și decan asociat, Colegiul și Spitalul Medical MS Ramaiah, Bangalore, India

NR Rau

Profesor de Medicină, Departamentul de Medicină, Spitalul Kasturba, Manipal, India

Harsha R. Salkar

Profesor și șef, Departamentul de Medicină, Institutul de Științe Medicale NKP Salve, Nagpur, India

KR Sethuraman

Prorector, Universitatea Sri Balaji Vidyapeeth, Pondicherry, India

Surendra K. Sharma

șef, divizie de medicină pulmonară și de îngrijiri critice; Profesor și șef, Departamentul de Medicină, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

Ibrahim Sherif

profesor emerit de medicină, Universitatea din Tripoli; Consultant endocrinolog, Clinica Alafia, Tripoli, Libia

Ian J. Simpson

Profesor emerit de Medicină, Facultatea de Științe Medicale și Sănătății, Universitatea din Auckland; Nefrolog, Auckland City Hospital, Auckland, Noua Zeelandă

Dr SG Siva Chidambaram

Profesor de medicină, Institutul de Medicină Internă, Colegiul Medical Madras și Spitalul General al Guvernului Rajiv Gandhi, Chennai, India

Arvind K. Vaish

Profesor și șef, Catedra de Medicină,

Universitatea de Medicină King George, Lucknow, India

Subhash Varma

Profesor și șef, Departamentul de Medicină Internă, Institutul Postuniversitar de Educație și Cercetare Medicală, Chandigarh, India

Introducere

Prima secțiune a cărții, „Principiile medicinei", descrie baza pe care se practică medicina și mecanismele fundamentale care determină sănătatea și boala care sunt relevante pentru toate specialitățile medicale. A doua secțiune, „Practica medicinei", este dedicată specialităților medicale individuale. Fiecare capitol a fost scris de experți în domeniu pentru a oferi nivelul de detaliu așteptat de la cursanți în disciplina lor. Pentru a menține virtutea cărții de a fi concisă, s-a avut grijă să se evite dublarea inutilă între capitole.

Capitolele bazate pe sistem urmează un format standard, începând cu o prezentare generală a examinării clinice relevante, urmată de o prezentare a anatomiei funcționale, fiziologiei și investigațiilor, apoi prezentările comune ale bolii și detaliile bolilor și tratamentelor individuale ale sistemului respectiv. Acolo unde este cazul, capitolele din prima secțiune urmează un format similar; în capitolele care descriu baza imunologică, celulară și moleculară a bolii, această abordare bazată pe probleme aduce în atenție legăturile strânse dintre știința medicală modernă și practica clinică.

Metodele utilizate pentru prezentarea informațiilor sunt descrise mai jos.

Prezentare generală a examinării clinice

Valoarea abilităților clinice bune este evidențiată printr-o prezentare de două pagini a elementelor importante ale examenului clinic la începutul majorității capitolelor. Pagina din stânga include un manikin pentru a ilustra pașii cheie în examinarea sistemului relevant, începând cu observații simple și progresând într-o secvență logică în jurul corpului. Pagina

din dreapta se extinde asupra temelor selectate și include sfaturi despre tehnica de examinare și interpretarea semnelor fizice. Aceste prezentări de ansamblu sunt menite să acționeze ca un aide-memoire și nu ca un înlocuitor pentru un text detaliat despre examinarea clinică, așa cum este prevăzut în titlul soră, Macleod's Clinical Examination.

Prezentarea problemelor

Studenții în medicină și medicii debutanți nu trebuie doar să învețe o mulțime de fapte despre diverse tulburări, ci și să dezvolte o abordare analitică pentru formularea unui diagnostic diferențial și a unui plan de investigație pentru pacienții care prezintă simptome sau semne specifice. În Davidson, acest lucru este abordat prin încorporarea unei secțiuni „Prezentarea problemelor” în toate capitolele bazate pe sistem. Sunt incluse aproape 300 de prezentări, care reprezintă cele mai frecvente motive de trimitere către fiecare specialitate medicală. Aceeași abordare a fost folosită în mai multe capitole din secțiunea „Principiile medicinei”, pentru a consolida legătura strânsă dintre problemele clinice și mecanismele fundamentale ale bolii. Mulți pacienți prezintă simptome precum scădere în greutate, amețeli sau dificultăți de respirație, care nu sunt specifice unui anumit sistem; acestea sunt descrise în capitolul cel mai relevant și încrucișate în altă parte. O listă a problemelor de prezentare poate fi găsită pe paginile vii-viii.

Cutii

Cutiile sunt o modalitate populară de prezentare a informațiilor și sunt deosebit de utile pentru revizuire. Ele sunt clasificate după tipul de informații pe care le conțin, folosind simboluri specifice.

*| Informații generale

Acestea includ cauze, caracteristici clinice, investigații, tratamente și alte informații utile.

ebn Medicină bazată pe dovezi

Clinicienii își bazează practica pe cele mai bune dovezi disponibile, care trebuie să fie actualizate, relevante, cu autoritate și ușor accesibile. Peste 120 de cutii pentru medicamente bazate pe dovezi (EBM) sunt incluse în această ediție. Acestea conțin recomandări care sunt susținute de dovezi obținute din meta-analiză a mai multor studii randomizate controlate (RCT) sau unul (sau mai multe) RCT de înaltă calitate și, prin urmare, sunt conforme cu criteriile „Grad A”, așa cum este descris în Capitolul 1 (p. 8).

Punct de practică

Există multe abilități practice pe care studenții și doctorii trebuie să le învețe. Acestea variază de la inserarea unei sonde nazogastrice la citirea unui ECG sau a unei radiografii sau interpretarea investigațiilor precum gazele din sângele arterial sau testele funcției tiroidiene. Casetele „Practice Point” oferă îndrumări simple despre cum acestea și multe alte abilități pot fi dobândite și aplicate.

Urgență

Aceste casete descriu gestionarea multor dintre cele mai frecvente urgențe din medicină.

Introducere

6 La bătrânețe

În majoritatea țărilor dezvoltate, persoanele în vârstă reprezintă 20% din populație și sunt principalii utilizatori ai asistenței medicale. În timp ce aceștia contractează aceleași boli ca și cei care sunt mai tineri, există adesea diferențe importante în modul în care se prezintă și în modul în care sunt cel mai bine gestionate.

Capitolul 7, „Îmbătrânirea și boala", se concentrează pe principiile gestionării celui mai fragil grup care suferă de comorbidități multiple și dizabilități și care tind să prezinte probleme nespecifice, cum ar fi căderile sau delirul. Cu toate acestea, multe persoane în vârstă suferă și de o patologie specifică a unui singur organ. Casetele „În bătrânețe" sunt astfel incluse în fiecare capitol și descriu prezentări comune, implicațiile modificărilor fiziologice ale îmbătrânirii, efectele vârstei asupra investigațiilor, problemele de tratament la bătrânețe și beneficiile și riscurile intervenției la persoanele în vârstă.

În sarcină

Multe afecțiuni sunt diferite în contextul sarcinii, în timp ce unele apar doar în timpul sau la scurt timp după sarcină. O atenție deosebită trebuie acordată investigațiilor (de exemplu, pentru a evita expunerea la radiații a fătului) și tratament (pentru a evita utilizarea medicamentelor care dăunează fătului). Aceste probleme sunt evidențiate de casetele „În sarcină" distribuite pe tot parcursul cărții.

ţ În Adolescență

Deși Medicina Pediatrică nu este acoperită de Davidson, multe tulburări cronice încep în copilărie, iar medicii adulți contribuie adesea la echipe multidisciplinare care gestionează pacienții tineri „în tranziție" între serviciile de îngrijire medicală pentru copii și adulți. Acest grup de pacienți prezintă adesea o provocare deosebită, datorită modificărilor fiziologice și psihologice care apar în adolescență și care pot avea un impact major asupra bolii și managementului acesteia. Adolescenții pot fi încurajați să preia responsabilitatea părinților/îngrijitorilor lor în gestionarea bolii lor, dar sunt în mod natural rebeli și deseori se luptă să adere la impunerea tratamentului cronic. Pentru a evidenția aceste probleme, am introdus acest nou format de cutie în ediția a 22-a.

Terminologie

Denumirile comune internaționale recomandate (rINNs) sunt utilizate pentru toate medicamentele, cu excepția adrenalinei și noradrenalinei. Cu toate acestea, ortografiile britanice au fost păstrate pentru clasele și grupurile de droguri (de exemplu, amfetamine, nu amfetamine).

Unități de măsură

Sistemul Internațional de Unități (unități SI) este mijlocul recomandat de prezentare pentru datele de laborator și a fost utilizat pe tot parcursul Davidson. Cu toate acestea, recunoaștem că multe laboratoare din întreaga lume continuă să furnizeze date în unități non-SI, așa că acestea au fost incluse în textul pentru analiții măsurați în mod obișnuit. Atât unitățile SI, cât și cele non-SI sunt, de asemenea, prezentate în Capitolul 29, care descrie intervalele de referință utilizate în laboratoarele din Edinburgh. Trebuie apreciat că aceste intervale de referință pot varia de cele utilizate în alte laboratoare.

Găsind ceea ce cauți

O listă de conținut este dată pe pagina de deschidere a fiecărui capitol. În plus, cartea conține numeroase referințe încrucișate pentru a ajuta cititorii să-și găsească drumul, împreună cu un index extins de peste 15 000 de intrări în materie. Textul online disponibil pe StudentConsult (www .studentconsult.com) permite căutări detaliate ale conținutului după cuvinte cheie. La sfârșitul fiecărui capitol apare o listă de recenzii actualizate și site-uri web utile cu link-uri către instrucțiuni de management.

Suntem datori foștilor autori care au renunțat la această ediție. Printre aceștia se numără Dr. Chris MC Allen, Dr. Jeffrey K. Aronson, Dr. Jane Collier, Profesorul Martin Dennis, Profesorul Michael Doherty, Profesorul B. Miles Fisher, Profesorul Brian M. Frier, Dr. Ian Grant, Profesorul Christian J. Lueck, Dr. Brian McClelland, Dr. Kelvin Palmer, Profesorul Jonathan Rees, Dr. Olivia Schofield, domnul Laurence Webster H. Stewart și Dr. George Wilkins H. Stewart, Dr. Ed.

Suntem recunoscători membrilor Comitetului Consultativ Internațional, toți care au oferit sugestii detaliate care au îmbunătățit cartea. Mai mulți membri au demisionat și dorim să le mulțumim pentru sprijinul acordat în pregătirea edițiilor anterioare. Printre aceștia se numără profesorul Jan D. Bos, profesorul YC Chee, profesorul WF Mollentze, profesorul Dato' Tahir Azhar, profesorul CF Van der Merwe, dr. G. Wittert și profesorul ME Yeolekar.

Au fost comandate recenzii detaliate ale capitolelor pentru a ajuta la planificarea acestei noi ediții și am dori să mulțumim tuturor celor care au asistat, inclusiv Dr. Sam Alfred, Dr. Rustam Al-Shahi Salman, Profesorul Harry Campbell, Dr. Richard Casasola, Dr. Gavin Clunie, Profesorul Michael Eddleston, Dr. Catherine Elliot, Profesorul David Gawkrodger, Profesorul Jeremy Hall, Dr. Alwe Jardin Korghee, Dr. U. Stuart McLellan, Dr. Scott Murray, Dr. Rak Nandwani, Dr. David Patch, Profesorul Donald Salter, Profesorul John Simpson, Domnul Grant Stewart și Profesorul Ian Weller.

Ca parte a revizuirii editorului, studenții și medicii de la școlile de medicină din Marea Britanie, Europa, Africa și Asia au oferit feedback valoros despre acest manual, iar comentariile lor au contribuit la formarea acestei noi ediții. Sperăm că i-am enumerat pe toți cei care au contribuit și ne cerem scuze dacă vreun nume a fost omis accidental. Suntem îndatoriți următorilor pentru sprijinul lor entuziast: Alessandro Aldera, Sabreen Ali, Syed Hyder Ali, Ashish Kumar Amant, Abdullah Ansaari, Ruhith Ariyapala, James Armstrong, Charu Dutt Arora, Akshay Athreya, Gavin Baillie, Anna Kate Barton, Kapil Battista, Katrina Bell, Charlie B. Dwaipayan Biswas, Rudradeep Biswas, Sagnik Biswas, Tamoghna Biswas, Tom Brazel, Mark Karlsson Cairns, Rachel Callaghan, Elizabeth Carr, Richard Cassidy, Yen-Jei Chen, Sudip Chowdhury, Sarah Clay, Danielle Clyde, Andrew Cochrane, Emmanuel Cochrane, Amanda M. Davan, Congere, India M. Davan Donoghue, Kate Doughty, Jemima Horsley Downie, Simon Durkin, Padmaraj Duvvuri, Ahmad Farooqui, Ruth Fergie, Alice Finlayson, James Fraser, Saad Ahmed Fyyaz, David Gall, Raj Ghoniya, Alice Graham, Paul Gray, Vaibhav Gupta, Vibhuti Gupta, Vibhuti Gupta, David Harils Hamilton, V. Haunschmidt, Sandipan Hazra, Francesca Heard, Elizabeth Hird, Bernard Ho, Prerana Huddar, Catherine Humphreys, Adam Hunter, James Hyman, Pankaj Insan, Hemant Iqbal, Neethu Isac, David W. Jack, Ben Jacka, Aasems Jacob, Namrata Joshi, Sonal Sanjay Kadu, A Rajdeep Kaura Rah, Patrick Khaur, A Rajdeep Kaura Rah Kimmitt, Omkar Kulkarni, Dinesh Kumar, D. Praveen Kumar, Raghvendra Kumar, Sudhir Kumar, Vishan Lal, Sarah Langlands, Kristina Lee, Jade Liew, Xuxin Lim, Marie-Pier Lirette, Michael Lowe, Stephanie Lua, Jill Macfarlane, Piyush Madaan, Andrew E. McCulloch, James McDonald, Katy McFadyen, Aaron McLean, Bruce McLintock, Neil McNiven, Sriharsha Merugu, BN Mishra, Kevin Mohee, Turlough Montague, Brian Morrissey, Mohammed Abdul Muqeeth, Nikhil Narayanaswamy, Dima Nassif, Vijay Newland Negalur, Annah New York Negalur, Annah New York O'Donoghue, Francis O'Hanlon, Anas Onmu, Kate O'Sullivan, Vishal Pandit, Neena Kirit Pankhania, Satvik Patel, Tom Paterson, Abigail Paul, Christopher Pennington, Sinead Philip, Lowri Phillips, Rory Piper, Rachel Poffley, Michael Poon, Gyan Prakash, G. S. Harashi, Harashi Priya, G. Raghavan, Arrvind Raghunath, Nidhi Rai, Gomathi Ravula, Chaitanya Reddy, Abhishek Roy, Suhel Abbas Sabunwala, Sanghamitra Samanta, Somya Saxena, Jenna Schafers, Victoria Scott, Sanket Shah, Aitha Shiva, Peng Yong Sim, Ajay Paul Singh, Nikita Re Kuu Singh Singh, Nikita Re Kuu Singh Amanda Swan, Shabiullah Syyed, Callum Taylor, Iain Tennant, Nailesh Thozanenjan, Jason Ting, Kathleen Tinkler, Prasanna S. Vadhan, Ela Varasi, Siddarth Varshney, Arun Kumar Vasa, Monica Vijayakumar, Andrew Wilson, Vincent Wong, James Wood, Sara Zafar și Jim Zhong.

Dorim să le mulțumim numeroșilor cititori care ne-au contactat cu sugestii de îmbunătățire. Contribuția lor a fost neprețuită și este foarte apreciată; sunt, din păcate, prea numeroase pentru a fi menționate individual.

Le suntem recunoscători colegilor care au oferit cu generozitate multe dintre ilustrațiile care apar în această ediție. Ele sunt recunoscute pe pagina următoare.

Suntem recunoscători în mod special tuturor celor care lucrează pentru Churchill Livingstone, în special lui Laurence Hunter, Wendy Lee și Robert Britton, pentru sprijinul și

experiența lor nesfârșită în modelarea, asamblarea și ilustrarea acestei ediții. De asemenea, am dori să-i mulțumim Louisei Talbott pentru managementul ei eficient de proiect, Susan Boobis pentru munca depusă în compilarea indexului extins și Ruth Noble pentru corectarea expertă.

BRW, NRC, SHR, IDP Edinburgh

Cifrele reproduse cu permisiunea editorului sunt enumerate la sfârșitul fiecărui capitol. De asemenea, suntem recunoscători următoarelor persoane și organizații pentru împrumutul de ilustrații:

Fig. 5.18A Institutul de Oftalmologie, Moorfields Eye Hospital, Londra.

Fig. 6.9 Disc furnizat cu amabilitate de Charlotte Symes.

Figurile 10.4, 10.5AB Dr J. Xuereb.

Fig. 11.5 Dr J. Wilsdon, Spitalul Freeman, Newcastle upon Tyne.

Page 294 inserții (hemoragii în așchii) Dr Nick Beeching, Spitalul Universitar Royal Liverpool; (Petele lui Roth) Prof. Ian Rennie, Spitalul Royal Hallamshire, Sheffield. Pagina 295 (sindrom de șoc toxic streptococic, sepsis meningococic, zona zoster), Fig. 13.1 inset (celulita piciorului), Figurile 13.6ABD, 13.20, 13.44B, 13.45B, 13.51 Spitalul Dr Ravi Gowda, Royal Hallamshire Sheffield, Sheffield. Fig. 13.1 inserturi (tuberculoză pulmonară) Dr Ann Chapman, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield; (empiem, abces hepatic piogen, abces diverticular, osteomielita tuberculoasă) Dr. Robert Peck, Spitalul Royal Hallamshire, Sheffield. Fig. 13.3C Dr Julia Greig, Spitalul Royal Hallamshire, Sheffield. Fig. 13.6C Dr Rattanaphone Phetsouvanh, Spitalul Mahosot, Vientiane, PDR Laos. Fig. 13.14 Prof. Goura Kudesia, Spitalul General de Nord, Sheffield. Fig. 13.29 Institutul de Oftalmologie, Moorfields Eye Hospital, Londra. Fig. 13.33 inseturi (retinopatie malarie) Dr Nicholas Beare, Spitalul Universitar Royal Liverpool; (filme de sânge ale P. vivax și P. falciparum) Dr Kamolrat Silamut, Mahidol Oxford Research Unit, Bangkok, Thailanda. Fig. 13.41 Dr S. Sundar și Dr HW Murray. Fig. 13.42B Dr EE Zijlstra. Fig. 13.53 Dr. Wendi Bailey, Liverpool School of Tropical Medicine. Fig. 13.57 inserții (ciuperci dimorfe) Beatriz Gomez și Angela Restrepo, CIB, Medellin, Columbia.

Pagina 388 inset (leucoplazie orală păroasă) Departamentul Audiovizual, Spitalul St Mary, Londra.

Fig. 15.4 Dr P. Hay, Spitalul St George, Londra.

Pagina 463(4AB) Dr GM ladorola și Dr F. Quarello, Spitalul G. Bosco, Torino (de la www.sin-italia.org/imago/sediment/sed.htm). Figurile 17.1CE, 17.22ACDE Dr JG Simpson, Aberdeen Royal Infirmary.

Figurile 17.3AB, 17.4AB, 17.5, 17.25, 17.27, 17.32AB Dr AP Bayliss și Dr P. Thorpe, Aberdeen Royal Infirmary. Fig. 17.22FH Dr R. Herriot. Fig. 17.23BC Dr J. Collar, Spitalul St Mary, Londra. Fig. 17.29 Dr P. Robinson, Spitalul Universitar St James, Leeds.

Fig. 18.82E Dr T. Lawton. Fig. 18.83AB Dr B. Cullen.

Page 644 inserții (cifoscolioză idiopatică) Dr I. Smith, Spitalul Papworth, Cambridge; (sputa seroasă, mucopurulentă și purulentă) Dr J. Foweraker, Spitalul Papworth, Cambridge. Fig. 19.15 Dr P. Sivasothy, Departamentul de Medicină Respiratorie, Spitalul Addenbrooke, Cambridge. Fig. 19.26B British Lung Foundation. Figurile 19.36, 19.58, 19.59, 19.66B Dr. William Wallace, Departamentul de Patologie, Royal Infirmary din Edinburgh. Fig. 19.41 Adam Hill. Fig. 19.44 Domnul T. Russell și Dr. M. Hanson, Departamentul de Microbiologie, NHS Lothian. Fig. 19.66A Dr S. Jackson, Western General Hospital, Edinburgh. Fig. 19.71 Prof. NJ Douglas.

Fig. 20.4 inset (gușă multinodulară toxică) Dr PL Padfield, Western General Hospital, Edinburgh.

Pagina 798 inset (maculopatie exudativă), pagina 799 (retinopatie de fond și proliferativă) Dr AW Patrick și Dr IW Campbell. Fig. 21.4 inserții (insulă normală, distrugerea celulelor beta) Dr. A. Foulis, Departamentul de Patologie, Universitatea din Glasgow.

Fig. 22.14A Imagistica dată.

Figurile 23.10, 23.34, 23.37, 23.43 Dr D. Redhead, Royal Infirmary din Edinburgh.

Fig. 25.6 Dr I. Beggs; Fig. 25.7 Dr N. McKay.

Pagina 1138 inserții (aripile scapulei, paralizia nervului al 12-lea, pierderea eminenței tenare) Dr RE Cull, Western General Hospital, Edinburgh. Figurile 26.12AC, 26.13AC Dr D. Collie. Fig. 26.22C Dr B. Cullen. Fig. 26.27 Prof. DAS Compston. Fig. 26.29 Dr J. Xuereb.

Figurile 27.4AB, 27.9AB Dr. A. Farrell și Prof. J. Wardlaw. Fig. 27.5AD Dr D. Collie.

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

AD Cumming

DOMNUL Nobil

Bună practică medicală

Practica medicala 2

Relația medic-pacient 2

Comunicare și alte abilități clinice 4

Utilizarea investigațiilor 4

Estimarea și comunicarea riscului 7

Luarea deciziilor clinice 7

De pe vremea lui Hipocrate, rolul medicului s-a extins dincolo de sfera restrânsă de a vindeca pacienții de bolile lor. Buna practică medicală, sau arta medicinei, depinde de recunoașterea și respectarea lărgimii caracteristicilor fizice, culturale, spirituale, experiențiale și psihosociale ale fiecărui pacient și de înțelegerea impactului acestora asupra convingerilor, atitudinilor și așteptărilor pacientului. Medicii trebuie să ofere îngrijiri adecvate care să ia în considerare complexitățile tehnice ale tratamentului modern și, în același timp, să se ocupe de nevoile de comunicare și interpersonale ale pacientului, într-un moment în care acesta se poate simți cel mai vulnerabil. Pe lângă diagnosticul și tratamentul bolilor, domeniul de aplicare al medicinei s-a extins la prevenirea bolilor prin măsuri precum screening-ul, vaccinarea și promovarea sănătății. Medicii sunt implicați în mod central în abordarea problemelor legate de stilul de viață ale lumii moderne, cum ar fi obezitatea, excesul de alcool, fumatul și sănătatea sexuală.

Profesionalismul medical a fost descris în Marea Britanie de un grup de lucru al Colegiului Regal al Medicilor (2005) drept „un set de valori, comportamente și relații care susțin încrederea pe care publicul o are în medici". Ei au afirmat că medicii ar trebui să fie angajați pentru integritate, compasiune, altruism, îmbunătățire continuă, excelență și să lucreze în parteneriat cu membrii echipei mai largi de îngrijire a sănătății. Ei au perceput că profesionalismul medical este relevant pentru conducere, educație, trasee de carieră, evaluare și cercetare.

Acest capitol subliniază modul în care medicii trebuie să ofere pacienților și familiilor acestora informații relevante, dar complexe, să discute opțiunile de management și să ia decizii clinice adecvate, proporționale cu resursele disponibile. De asemenea, descrie procesele de dezvoltare, menținere și asigurare a profesionalismului medical.

PRACTICĂ MEDICALĂ

Relația medic-pacient

Conținutul acestei cărți nu se bazează în totalitate pe dovezi contemporane incontestabile; multe reflectă înțelepciunea și înțelegerea distilate de-a lungul sutelor de ani și transmise din generație în generație de medici. Această înțelepciune percepută se află în centrul modului în care medicii și pacienții interacționează; cere respect, iar dacă medicul arată și compasiune, creează scena pentru dezvoltarea încrederii.

Datorită complexității multor boli cronice și tratamente și a impactului multifațetat al bolii asupra unui pacient, există un rol tot mai mare pentru îngrijirea sănătății care trebuie furnizată de o echipă multidisciplinară (Caseta 1.1). Acest model de îngrijire recunoaște abilitățile diferite ale fiecărui profesionist din domeniul sănătății aliat și concentrează îngrijirea pacientului dincolo de procedurile chirurgicale sau manipularea farmacologică. De obicei, medicul preia conducerea în determinarea direcției generale a îngrijirii, dar trebuie, de asemenea:

ghidează pacientul prin peisajul, limbajul și obiceiurile necunoscute ale îngrijirii clinice

interpreta, sintetiza si transmite informatii complexe

ajuta pacientii si familiile sa participe pe deplin la procesul decizional.

În multe discipline clinice, medicii din mai multe specialități formează o echipă multidisciplinară pentru a

formula un plan de tratament. În oncologie, de exemplu, acest lucru asigură că sunt luate în considerare diferite modalități de tratament (chirurgical, oncologic și paliativ).

Relația medic-pacient este în sine terapeutică; o consultare de succes cu un medic de încredere și respectat va avea efecte benefice, indiferent de orice altă terapie administrată. Relația medic-pacient este multistratificată, dinamică și bilaterală (Fig. 1.1).

Organismele de reglementare, cum ar fi Consiliul General Medical al Regatului Unit, încearcă să definească partea medicală a relației medic-pacient în termeni de „Datoriile unui medic" (caseta 1.2). Este obișnuit ca școlile de medicină să solicite studenților de licență să semneze un cod etic de conduită bazat pe declarații ca aceasta.

Dificultăți în relația medic-pacient

Indiferent de experiență și pricepere, este inevitabil ca, la un moment dat în cariera unui medic, relația medic-pacient să se rupă. Pot exista multe motive pentru aceasta; uneori, acestea sunt în afara controlului clinicianului, dar deseori apar conflicte atunci când există un eșec real sau perceput al medicului de a îndeplini una sau mai multe dintre sarcinile prezentate în Caseta 1.2. Este important să recunoaștem rapid o întrerupere a relației și, ori de câte ori este posibil, să identificați motivul. Dacă pacienții sunt nemulțumiți de un aspect al îngrijirii lor, aceștia au dreptul la un răspuns prompt, deschis, constructiv și onest, care include o explicație și, dacă este cazul, scuze. De asemenea, este important să se asigure pacientul că problemele ridicate nu vor afecta negativ îngrijirea lor viitoare.

Adesea, recunoașterea faptului că ceva nu este în regulă și demonstrarea dorinței de a îndrepta lucrurile sunt suficiente pentru a rectifica orice conflict. Totuși, cu atât mai lungă

Doctor

Pacient

Atitudini și credințe

Cred că acest pacient îmi spune adevărul

Cred că acest doctor va face treaba rigi pentru mine

Încredere

\Acest pacient merită cea mai bună îngrijire pe care o pot oferi

Cred că este un doctor foarte bun

Respect

Acestea sunt alegerile. Recomandarea mea ar fi...

Autonomie

Aș dori mai mult timp să mă gândesc la asta

Realist

Dacă renunți la fumat, o să te descurci mult mai bine după operație

Principalul lucru este să-ți faci timp pentru puiul fiicei tale

El ia tabletele, poate că nu le va face

Viziune comună

Sper, în bine, dar îmi dau seama că există limite

Nu cred ce îmi spune acest pacient

Cinism

/ Nu prea am încredere în acest doctor

Dispreţ

Acest pacient trebuie să se retragă

nu te gândi prea mult la ea

Paternalism

Asta o sa fac...

Orice ai spune, doctore

Acest test este întotdeauna corect, așa că tu Distorsionat nu ai cancer de prostată

/ Trebuie să poți să vindeci asta, e treaba ta...

Nu este susceptibil de rațiune

Percepţie asimetrică

(Principalul este să te scoți din spital

Regele nu m-a rănit niciodată sau tatăl meu a murit la 82 de ani de cancer la stomac

Fig. 1.1 Câteva aspecte ale relaţiei medic-pacient.

1.2 Atribuțiile unui medic înregistrat la Consiliul Medical General al Regatului Unit

Pacienții trebuie să poată avea încredere în medici în viața și sănătatea lor. Pentru a justifica această încredere, trebuie să arăți respect față de viața umană și să te asiguri că practica ta îndeplinește standardele așteptate de la tine în patru domenii.

Cunoștințe, abilități și performanță

Faceți din îngrijirea pacientului dumneavoastră prima grijă.

Oferiți un standard bun de practică și îngrijire.

Păstrați-vă cunoștințele și abilitățile profesionale la zi. Recunoașteți și lucrați în limitele competenței dvs.

Siguranță și calitate

Luați măsuri prompte dacă credeți că siguranța, demnitatea sau confortul pacientului sunt compromise.

Protejează și promovează sănătatea pacienților și a publicului.

Comunicare, parteneriat și lucru în echipă

Tratați pacienții ca persoane fizice și respectați-le demnitatea.

Tratați pacienții politicos și cu atenție.

Respectați dreptul pacienților la confidențialitate.

Lucrați în parteneriat cu pacienții.

Ascultați și răspundeți la preocupările și preferințele lor. Oferiți pacienților informațiile pe care le doresc sau de care au nevoie într-un mod pe care le pot înțelege.

Respectați dreptul pacienților de a lua decizii cu dvs. cu privire la tratamentul și îngrijirea lor.

Sprijiniți pacienții să se îngrijească de ei înșiși pentru a-și îmbunătăți și menține sănătatea.

Lucrați cu colegii în moduri care servesc cel mai bine interesele pacienților.

Menținerea încrederii

Fii sincer și deschis și acționează cu integritate.

Nu discriminați niciodată pacienții sau colegii în mod nedrept.

Nu abuzați niciodată de încrederea pacienților dumneavoastră în dumneavoastră sau de încrederea publicului în profesie.

Sunteți personal responsabil pentru practica dumneavoastră profesională și trebuie să fiți întotdeauna pregătit să vă justificați deciziile și acțiunile.

este nevoie pentru a aborda o problemă, cu atât devine mai dificil de rezolvat. Pacientul poate continua să fie nemulțumit de medic și poate fi cel mai indicat ca un alt coleg să le preia îngrijirea. Este important să reflectăm asupra unor astfel de incidente, pentru a identifica dacă cineva ar aborda o provocare similară diferit data viitoare.

Comunicare și alte abilități clinice

Comunicarea se află în centrul bunei practici medicale. Cel mai capabil clinician din punct de vedere tehnic nu va îndeplini datoria de îngrijire dacă el sau ea nu este în măsură să comunice eficient cu pacienții sau rudele, deoarece acest lucru este esențial pentru înregistrarea corectă a anamnezei, furnizarea de informații și luarea deciziilor. De asemenea, furnizarea de îngrijiri holistice necesită o comunicare eficientă cu alți medici și cu membrii echipei multidisciplinare. Păstrarea notelor clinice clare și detaliate în mod corespunzător este esențială, la fel ca și comunicările scrise în timp util și precise între profesioniști.

Eșecurile în comunicare pot duce la rezultate proaste în materie de sănătate, relații de muncă tensionate, nemulțumire în rândul pacienților, familiilor acestora și profesioniștilor din domeniul sănătății, furie și litigii. Majoritatea plângerilor primite de profesioniștii din domeniul sănătății ar fi putut fi evitate printr-o comunicare eficientă. Caseta 1.3 enumeră câteva bariere comune în calea unei bune comunicări.

Dezvoltarea abilităților de comunicare pentru a facilita înregistrarea corectă a istoricului și furnizarea de informații durează mulți ani și necesită o reflecție personală frecventă asupra consultărilor anterioare. O prezentare detaliată a anamnezei, a examinării clinice și a abilităților de comunicare depășește scopul acestui capitol, dar este oferită în cartea soră a lui Davidson, Macleod's Clinical Examination. Cu toate acestea, unele principii de comunicare sunt discutate mai jos și acestea pot fi aplicate la majoritatea consultărilor.

Scopul principal al unui interviu medical este de a stabili o relatare faptică a bolii pacientului. Clinicianul trebuie să permită pacientului să descrie problemele fără a fi interogatori, dar ar trebui să încerce să faciliteze procesul cu întrebări adecvate (Caseta 1.4). Tehnici precum o abordare fără grabă, verificarea înțelegerii anterioare, clarificarea faptului că intervievatorul ascultă, folosirea tăcerii atunci când este cazul, recapitularea a ceea ce s-a spus și reflectarea punctelor cheie înapoi către pacient sunt toate importante. O cerință majoră este de a exprima informații și concepte complexe într-un limbaj cu care pacientul se poate implica cu ușurință. Comunicarea nonverbală este la fel de importantă.

Expresiile faciale și limbajul corpului pacientului pot trăda temeri ascunse. Clinicianul poate ajuta pacientul să vorbească mai liber zâmbind sau dând din cap în mod corespunzător.

Dincolo de relatarea factuală a simptomelor, clinicianul ar trebui să exploreze și sentimentele pacienților, să determine modul în care aceștia le interpretează simptomele, să le descopere preocupările și temerile și să le exploreze așteptările înainte de a sugera și a conveni asupra unui plan de management. Clinicienii trebuie să demonstreze înțelegere, sensibilitate și empatie (adică să se imagineze în poziția pacientului). Majoritatea pacienților au mai mult de o îngrijorare și vor fi reticenți în a discuta probleme potențial importante dacă simt că clinicianul nu este interesat sau este probabil să respingă plângerile lor ca fiind iraționale sau banale.

Câteva bariere în calea unei bune comunicări în domeniul sănătății

Clinicianul

Atitudine autoritară sau disprețuitoare

Abordare grăbită

Utilizarea jargonului

Incapacitatea de a vorbi prima limbă a pacientului

Fără experiență în contextul cultural al pacientului

Pacientul

Anxietate

Reticenta de a discuta probleme sensibile sau aparent banale

Concepții greșite

Surse de informare conflictuale

Deficiență cognitivă

Deficiență de auz/vorbire/vizual

Întrebările deschise permit pacienților să-și exprime propriile gânduri și sentimente, de exemplu, „Cum ați fost de când v-am văzut ultima dată?”, „Mai este ceva ce doriți să menționați?”

Întrebările închise sunt solicitări de informații concrete, de exemplu „Când a început această durere?”

Întrebările inițiale invită răspunsuri specifice și sugerează opțiuni, de exemplu „Veți fi bucuros când acest tratament se va termina, nu-i așa?

Reflectarea întrebărilor ajută la dezvoltarea sau extinderea subiectelor, de ex. „Poți să-mi spui mai multe despre familia ta?”

Ascultarea activă încurajează dialogul suplimentar, de exemplu „Continuați”, „Văd”, „Hmm” etc.

Solicitarea de clarificări încurajează detalii suplimentare, de exemplu „Cum înseamnă?”, „În ce fel?” etc.

Rezumatul asigură o înțelegere exactă, de exemplu „Spune-mi dacă am înțeles bine”.

Scenariile specifice de comunicare, cum ar fi știrile proaste sau abordarea agresivității, necesită strategii țintite suplimentare (vezi Examenul clinic al lui Macleod).

În timp ce multe afecțiuni clinice comune pot fi identificate pe baza istoricului pacientului, procesul de examinare fizică rămâne important în majoritatea scenariilor clinice. Examenul fizic este o caracteristică importantă a relației medic-pacient, în cel mai bun caz beneficiind și consolidând încrederea, dar în cel mai rău caz un focar de plângere atunci când relația medic-pacient nu a fost stabilită sau s-a rupt. Constatările cheie ale examinării fizice care indică o boală în anumite sisteme ale corpului sunt descrise în capitolele relevante ale acestei cărți.

Folosind investigații

Practica medicală modernă a devenit dominată de investigații sofisticate și adesea costisitoare. Este ușor de uitat că utilizarea judicioasă a acestor instrumente și interpretarea datelor pe care le furnizează depind în mod esențial de bunele abilități clinice de bază. Într-adevăr, un test ar trebui să fie comandat numai dacă este clar că rezultatul va influența managementul pacientului și valoarea percepută a informațiilor rezultate depășește

disconfort anticipat, riscul și costul procedurii. Prin urmare, clinicienii ar trebui să analizeze cu atenție starea pacientului lor și să întocmească un plan de management provizoriu înainte de a solicita orice investigație.

Intervalul „normal” (sau de referință).

Deși unele teste oferă rezultate calitative (prezente sau absente, de exemplu testarea sângelui ocult în fecale, p. 857), cele mai multe oferă rezultate cantitative (adică o valoare pe o scară numerică continuă). Pentru a clasifica rezultatele cantitative ca fiind normale sau anormale, este necesar să se definească un „interval normal”. Multe măsurători cantitative în populații prezintă o distribuție a frecvenței în formă de clopot, sau Gauss (Fig. 1.2);

aceasta se numește „distribuție normală” și este caracteristică variabilelor biologice determinate de un amestec complex de factori genetici și de mediu (de exemplu înălțimea) și a rezultatelor testelor (de exemplu, concentrația de sodiu în plasmă). O distribuție normală poate fi descrisă prin valoarea medie (care plasează centrul curbei în formă de clopot pe axa x) și abaterea standard (SD, care descrie lățimea curbei în formă de clopot). În fiecare SD departe de medie, există un procent fix din populație. Prin convenție, „intervalul normal” este definit ca acele valori care cuprind 95% din populație, adică valorile cu 2 SD peste și sub medie. Dacă se folosește această convenție, totuși, 2,5% din populația normală va avea valori peste, iar 2,5% vor avea valori sub, intervalul normal; din acest motiv, este mai precis să descriem intervalele „de referință” decât „normale”.

Rezultatele „anormale”, adică cele situate peste 2 SD-uri față de medie, pot apărea fie pentru că persoana este una dintre cei 2,5% din populația normală al cărei rezultat al testului este în afara intervalului de referință, fie pentru că are o boală caracterizată printr-un rezultat diferit de cel al testului. Rezultatele testelor în populațiile „anormale” au, de asemenea, o distribuție în formă de clopot, cu o medie și SD diferite (vezi

„Interval normal”

Fig. 1.2 Distribuția normală și intervalul „normal” (de referință).

Pentru multe teste, distribuția de frecvență a rezultatelor în populația normală sănătoasă (linia roșie) este o curbă simetrică în formă de clopot. Media ± 2 abateri standard (SD) cuprinde 95% din populația normală și definește de obicei „intervalul normal” (sau „intervalul de referință”); 2,5% din populația normală are valori peste, iar 2,5% sub, intervalul de referință (zone umbrite). Pentru unele boli (linia albastră), rezultatele testelor se suprapun cu populația normală sau chiar cu intervalul de referință. Pentru alte boli (linia verde), testele pot fi mai fiabile, deoarece nu există o suprapunere între populația normală și cea anormală.

Practica medicala

Fig. 1.2). În unele boli, în mod obișnuit, nu există o suprapunere între rezultatele de la populația normală și cea anormală (de exemplu, creatinina serică crescută în insuficiența renală, p. 467). În multe boli, totuși, există o suprapunere, extinzându-se uneori în intervalul de referință (de exemplu, tiroxina seric crescută în gușa multinodulară toxică, p. 753). În aceste circumstanțe, cu cât diferența dintre rezultatul testului și limitele intervalului de referință este mai mare, cu atât este mai mare șansa ca persoana să aibă o boală, dar există riscul ca rezultatele din intervalul de referință să fie „fals negative” și rezultatele din afara intervalului de referință să fie „fals pozitive”.

De fiecare dată când se efectuează un test la un membru al populației normale, există o șansă de 5% (1 din 20) ca rezultatul să fie în afara intervalului de referință. Dacă se efectuează două teste, șansa ca unul dintre ele să fie „anormal” este de 10% (2 din 20) și așa mai departe; șansa unui rezultat „anormal” crește pe măsură ce se efectuează mai multe teste, astfel încât testarea multiplă nediscriminată ar trebui evitată.

În practică, intervalele de referință sunt de obicei stabilite prin efectuarea testului la un număr de voluntari sănătoși despre care se presupune că sunt un eșantion aleatoriu din populația normală. Cu toate acestea, nu toate populațiile sunt la fel și, deși este obișnuit să existe intervale de referință diferite pentru bărbați și femei sau copii și adulți, clinicienii trebuie să fie conștienți de faptul că intervalele de referință definite fie de producătorii de teste, fie chiar în cadrul laboratorului local pot fi stabilite pentru un număr mic de tineri sănătoși, care nu sunt neapărat reprezentativi pentru populația lor de pacienți.

Pentru unele teste, decizia clinică nu depinde de faptul dacă pacientul este sau nu membru al populației normale. Acest lucru se aplică de obicei factorilor de risc cantitativi pentru boli viitoare. De exemplu, niveluri mai ridicate ale colesterolului total în plasmă sunt asociate cu un risc mai mare de viitor infarct miocardic (p. 583) în cadrul populației normale. Deși se poate calcula un interval de referință pentru colesterol, terapia de scădere a colesterolului este recomandată în mod obișnuit persoanelor cu valori în intervalul de referință; valoarea „limită” la care se recomandă terapia depinde de prezența altor factori de risc pentru boli cardiovasculare. Intervalul de referință pentru colesterolul plasmatic este, prin urmare, redundant și expresia „nivel normal de colesterol în plasmă” este inutilă. Argumente similare se aplică pentru interpretarea valorilor tensiunii arteriale (p. 583), densității minerale osoase (p. 1065) și așa mai departe.

Unele rezultate cantitative ale testelor nu sunt distribuite în mod normal, de obicei deoarece o proporție substanțială din populația normală va avea un rezultat neînregistrat de scăzut (de exemplu, antigenul seric al prostatei, p. 518), iar distribuția nu poate fi descrisă prin medie și SD. Proceduri statistice alternative pot fi utilizate pentru a calcula centiilele 95, dar este obișnuit în aceste circumstanțe să se utilizeze informații de la oameni normali și anormali pentru a identifica valorile „limită” care sunt asociate cu un anumit risc de boală, așa cum este descris mai jos.

Sensibilitate și specificitate

Niciun test nu este complet de încredere. Toate testele de diagnostic pot produce fals pozitive (un rezultat anormal în absența bolii) și fals negative (un rezultat normal la un pacient cu boală). Precizia diagnostică a unui test poate fi exprimată în termeni de sensibilitate și specificitate (caseta 1.5).

Test pozitiv Adevărat +ve (a) Fals +ve (b)

Test negativ Fals -ve (c) Adevarat -ve (d)

Sensibilitate (%) = [a/(a + c)] x 100

Specificitate (%) = [d/(b + d)] x 100
Valoare predictivă pozitivă = a/(a + b)
Valoare predictivă negativă = d/(c + d)

Raport de probabilitate: test pozitiv = sensibilitate/(1 - specificitate)
test negativ = (1 - sensibilitate)/specificitate

Sensibilitatea este definită ca procentul din populația testată care este afectată de starea indicelui și testează pozitiv pentru aceasta. În schimb, specificitatea este definită ca procentul din populația testată care este sănătoasă și test negativ. Un test foarte sensibil va detecta majoritatea bolilor, dar poate genera constatări anormale la persoanele sănătoase; un rezultat negativ va exclude, prin urmare, în mod fiabil boala, dar un test pozitiv este probabil să necesite o evaluare suplimentară. Pe de altă parte, un test foarte specific poate rata o patologie semnificativă, dar este probabil să stabilească diagnosticul, fără îndoială, atunci când rezultatul este pozitiv.

În alegerea modului în care un test este utilizat pentru a ghida luarea deciziilor, există un compromis inevitabil între accentuarea sensibilității versus specificitate. De exemplu, definirea unei electrocardiograme de efort (p. 534) ca anormală dacă există o depresie ST de cel puțin 0,5 mm va asigura că foarte puține cazuri de boală coronariană sunt omise, dar va genera multe teste fals pozitive (sensibilitate ridicată, specificitate scăzută). Pe de altă parte, un punct de limită de cel puțin 2,0 mm depresiune ST va detecta majoritatea cazurilor de boală coronariană importantă cu mult mai puține fals-pozitive. Acest compromis poate fi ilustrat prin curba caracteristică de funcționare a receptorului a testului (Fig. 1.3).

Valoare predictivă

Valoarea predictivă a unui test este determinată de sensibilitatea și specificitatea acestuia și poate fi exprimată în mai multe moduri. Valoarea predictivă pozitivă este probabilitatea ca un pacient cu un test pozitiv să aibă condiția index, în timp ce valoarea predictivă negativă este probabilitatea ca un pacient cu un test negativ să nu aibă afecțiunea (vezi Caseta 1.5). Raportul de probabilitate exprimă șansele ca o anumită constatare să apară la un pacient cu, spre deosebire de un pacient fără, condiția index (a se vedea caseta 1.5); pe măsură ce șansele cresc peste 1, probabilitatea ca boala să fie prezentă crește.

Interpretarea și utilitatea unui test depind în mod critic de circumstanțele în care este utilizat. Teorema lui Bayes dictează că valoarea unui test de diagnostic este determinată de prevalența afecțiunii în populația testată. Probabilitatea ca un subiect să aibă o anumită condiție (probabilitatea post-test) poate fi calculată dacă sunt cunoscute probabilitatea înainte de testare și sensibilitatea și specificitatea testului (Caseta 1.6). Un test este cel mai valoros atunci când există o probabilitate intermediară de boală înainte de testare. Clinicienii au rareori acces la informații atât de precise, dar trebuie să aprecieze importanța integrării datelor clinice și de laborator.

Teorema lui Bayes: probabilitatea de boală post-test

Test pozitiv

prexsens

(pre x sens) + ((1 - sens) x (1 - spec))

Test negativ

Probabilitate post-test pre x (1-sens)

de boală (pre x (1 - sens)) + ((1 - pre) x spec) (pre = probabilitatea înainte de testare a bolii; sens = sensibilitate; spec = specificitate)

Exemplu

Presupunem: Testarea toleranței la efort pentru diagnosticul de boală coronariană (folosind limita de depresiune ST de 2 mm) are o sensibilitate de 70% (0,7) și o specificitate de 90% (0,9).

Cotele post-test de CAD semnificative vor fi:

0,5 x 0,7

(0,5 x 0,7) + (0,3 x 0,1)

0,5 x 0,3

(0,5 x 0,3) + (0,5 x 0,9)

În schimb, probabilitatea înainte de testare a unei boli coronariene semnificative la un bărbat de 45 de ani cu angină tipică la efort ar fi de 90%, cu șanse post-test de 95% în cazul unui test de efort pozitiv și de 75% în cazul unui test negativ.

Screening

Multe sisteme de asistență medicală desfășoară programe de screening pentru a detecta boli importante (și tratabile) la indivizi aparent sănătoși, dar expuși riscului. Aceste inițiative pot fi direcționate către o singură patologie (de ex. mamografie pentru cancerul de sân, p. 280) sau pot cuprinde o baterie

Factorii care influențează cost-eficacitatea screening-ului pentru o boală

Prevalența bolii în populația țintă

Costul testului de screening

Sensibilitatea și specificitatea testului de screening

Disponibilitatea și eficacitatea tratamentului

Costul nedetectării și tratării bolii

de teste pentru o gamă largă de condiții. Screeningul generează în mod inevitabil o serie de rezultate fals pozitive care necesită investigații suplimentare, potențial costisitoare și uneori riscante. Acest lucru poate genera o mare anxietate pentru pacient și poate crea dileme pentru clinician; de exemplu, poate fi dificil să se determine cum să se evalueze anomaliile minore ale testelor funcției hepatice la o persoană altfel sănătoasă (p. 935).

Unele dintre criteriile care trebuie luate în considerare înainte de a decide dacă costurile mai largi ale unui program de screening pot fi justificate sunt enumerate în Caseta 1.7.

Evaluarea și comunicarea riscului

Deciziile de management medical sunt de obicei luate prin cântărirea beneficiilor anticipate ale unei anumite proceduri sau tratament față de riscurile potențiale. Pentru a permite pacienților să contribuie la procesul de luare a deciziilor, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie capabili să explice riscul într-un mod precis și ușor de înțeles.

Furnizarea faptelor biomedicale relevante este rareori suficientă pentru a ghida luarea deciziilor, deoarece percepția pacientului asupra riscului este adesea colorată de factori emoționali și uneori iraționali. Majoritatea pacienților vor avea acces la informații dintr-o mare varietate de surse uneori conflictuale, inclusiv internet, cărți, reviste, grupuri de autoajutorare, alți profesioniști din domeniul sănătății, prieteni și familie. Clinicianul trebuie să fie conștient și sensibil la modul în care aceste resurse influențează individul, construind în același timp încrederea cu pacientul, clarificând problema și transmițând faptele cheie.

Dovezile cercetării oferă statistici, dar acestea pot fi confuze (caseta 1.8). Riscul relativ descrie creșterea proporțională a riscului; este o măsură utilă a mărimii unui efect. În schimb, riscul absolut descrie șansa reală a unui eveniment și este ceea ce contează pentru majoritatea pacienților. Termeni precum „comune”, „rar”, „probabil” și „improbabil” sunt elastici. Ori de câte ori este posibil, clinicienii ar trebui să citeze informații numerice folosind numitori consecvenți (de exemplu, „90 din 100 de pacienți care au această operație se simt mult mai bine, 1 va muri în timpul operației și 2 vor suferi un accident vascular cerebral”). Încadrarea pozitivă („Există 99% șanse de supraviețuire”) și încadrarea negativă („Există 1% șanse de deces”) pot fi ambele adecvate. O varietate de mijloace vizuale pot fi folosite pentru a prezenta informații statistice complexe (Fig. 1.4).

În cele din urmă, este esențial să se permită pacientului să-și pună propria pondere pe beneficiile potențiale și efectele adverse ale fiecărui curs de acțiune. Astfel, unii pacienți pot alege să sacrifice o șansă bună de ameliorare a durerii, deoarece nu sunt pregătiți să prezinte nici măcar un risc mic de paralizie, în timp ce alții pot opta să continue cu o

intervenție chirurgicală a coloanei vertebrale cu risc foarte mare, deoarece găsesc situația lor intolerabilă.

Explicarea riscurilor și beneficiilor terapiei

Ați lua un medicament o dată pe zi timp de un an pentru a preveni accidentul vascular cerebral dacă:

a redus riscul de a avea un accident vascular cerebral cu 47%?

v-a redus șansa de a suferi un accident vascular cerebral de la 0,26% la 0,14%?

a existat o șansă în 850 ca să te împiedice să ai un accident vascular cerebral?

849 din 850 de pacienți nu au beneficiat de tratament?

• a existat o șansă de 99,7% să nu suferi oricum un accident vascular cerebral?

Toate aceste afirmații sunt derivate din aceleași date și descriu un efect echivalent.*

* Studiu MRC de tratament al hipertensiunii ușoare (bendroflumetiazid vs placebo). BMJ 1985; 291:97-104.

Luarea deciziilor clinice

Asimilarea simptomelor, semnelor și rezultatelor investigațiilor într-un diagnostic și apoi planificarea tratamentului sunt sarcini extrem de complexe care necesită nu numai cunoștințe faptice, ci și un set foarte dezvoltat de abilități în luarea deciziilor. Luarea deciziilor de diagnosticare este ghidată de briciul lui Ockham, exprimat inițial de englezul din secolul al XIV-lea William of Ockham ca „pluralitatea nu ar trebui pusă fără necesitate”. Pe scurt, toate lucrurile fiind egale, cea mai simplă explicație este cea mai bună. În practică, clinicienii formulează ipoteze despre diagnosticul de bază (sau lista scurtă de diagnostice, diagnosticul „diferențial”) în timpul consultării cu pacientul și perfecționează această ipoteză atât prin colectarea de informații suplimentare selectate, cât și prin alegerea de a ignora alte informații pe care le consideră irelevante, pentru a ajunge la cel mai parsimonios diagnostic.

Luarea deciziilor în domeniul sănătății operează adesea în condiții de incertitudine, unde nu este sigur ce este în neregulă cu pacientul sau care tratament este cel mai potrivit. Acest lucru poate duce la variații în modul în care medicii

Euristică în luarea deciziilor clinice

Disponibilitate

Probabilitatea unui eveniment este estimată pe baza cât de ușor o persoană își poate aminti un eveniment similar, de exemplu, un medic consideră că un pacient are o anumită boală, deoarece cazul îi amintește de un caz similar văzut recent.

Acest lucru poate duce la erori, deoarece indivizii își amintesc adesea evenimentele recente sau vii mai ușor decât să ia în considerare probabilitatea unui eveniment în populația mai largă.

Reprezentativitatea

Probabilitatea unui eveniment este estimată pe baza cât de asemănătoare (sau reprezentativă) este pentru o categorie mai largă de evenimente, de exemplu, un medic consideră că un pacient are o anumită boală deoarece semnele și simptomele pacientului sunt „reprezentative" pentru acea boală.

Acest lucru poate duce la erori, cum ar fi neglijarea de a lua în considerare prevalența bolii într-o anumită populație de pacienți

Ancorare și reglare

Probabilitatea unui eveniment este estimată luând un punct de referință inițial (ancoră) și apoi ajustându-l pentru a ajunge la o judecată finală despre probabilitate, de exemplu, un medic consideră că probabilitatea ca un pacient să aibă o anumită boală este de 60%. Medicul colectează informații (poate din teste de diagnostic) și își reevaluează estimarea pe baza acestor rezultate pentru a ajunge la un diagnostic final

Acest lucru poate duce la erori, deoarece estimările finale ale probabilității sunt legate de ancora inițială, astfel încât, dacă aceasta este incorectă, este probabil ca și judecata finală să fie inexactă.

luați decizii și, ulterior, variații în îngrijirea pe care o primesc pacienții. Clinicienii folosesc adesea un proces de luare a deciziilor „ad-hoc", în care folosesc o anumită formă de judecată globală cu privire la ceea ce ar putea fi cel mai bun curs de acțiune pentru un pacient individual. Aceste decizii ad-hoc se pot baza pe o serie de factori, inclusiv ceea ce a fost învățat un clinician, experiența sa clinică cu alți pacienți cu acea boală specială sau ceea ce este o practică obișnuită într-o anumită instituție. Cu toate acestea, astfel de decizii pot fi guvernate de euristici sau părtiniri, ceea ce poate duce la erori. Euristicele sunt procese cognitive sau „reguli generale" utilizate în mod inconștient atunci când se iau decizii (caseta 1.9). Astfel de procese pot duce la greșeli, cel mai frecvent atunci când există o lipsă de dovezi care să informeze practica. Ori de câte ori este posibil, luarea deciziilor clinice ar trebui să fie ghidată de medicină bazată pe dovezi.

Medicina bazata pe dovezi

Tratamentul pacientului ar trebui să se bazeze pe integrarea celor mai bune dovezi de cercetare alături de expertiza clinică și de valorile pacientului. Disciplina medicinei bazate

pe dovezi (EBM) a luat ființă pentru a introduce o abordare mai sistematică a utilizării dovezilor în luarea deciziilor clinice. Acest lucru a fost posibil prin:

dezvoltarea metodelor statistice de analiză sistematică a datelor

recunoașterea importanței analizei tuturor datelor, atât publicate, cât și nepublicate

dezvoltarea bazelor de date cu informații relevante și sisteme prin care să acceseze astfel de informații.

Categorii în medicina bazată pe dovezi (EBM)*

Niveluri de dovezi (în ordinea descrescătoare a puterii)

Ia Dovezi obținute din meta-analiză a studiilor clinice randomizate

Ib Dovezi obținute din cel puțin un studiu controlat randomizat

IIa Dovezi obținute din cel puțin un studiu controlat bine conceput, fără randomizare

IIb Dovezi obținute din cel puțin un alt tip de studiu cvasi-experimental bine conceput

Dovezi obținute din studii descriptive neexperimentale bine concepute, cum ar fi studii comparative, studii de corelare și studii de caz

Dovezi obținute din rapoartele comitetului de experți sau din opiniile și/sau experiențele clinice ale autorităților respectate

Grade de recomandare

A Bazat direct pe studii de nivel I

B Direct bazat pe studii de nivelul II sau extrapolări din

studii de nivelul I

C Bazat direct pe studii de nivel III sau extrapolări din studii de nivel I sau II

D Bazat direct pe studii de nivel IV sau extrapolări din studii de nivel I, II sau III

*De la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; vezi www.sign.ac.uk). Această schemă este utilizată pe scară largă, deși există și alte scheme modificate.

Principiile EBM se bazează pe principiul că la întrebările bine formulate despre managementul medical se poate răspunde prin:

efectuarea de studii randomizate controlate de înaltă calitate

urmărirea tuturor dovezilor disponibile

evaluând critic probele

aplicarea dovezilor la managementul pacientului individual.

EBM clasifică diferite tipuri de dovezi clinice și le clasifică în funcție de libertatea lor față de diferitele prejudecăți care afectează cercetarea medicală. Prin urmare, se pune un accent mai mare pe dovezile dintr-o metaanaliză a studiilor controlate randomizate decât pe o serie de rapoarte de caz sau avizul experților (caseta 1.10).

Orientări și protocoale

Termenii „orientări clinice" și „protocoale" sunt adesea folosiți împreună, dar sunt în mod inerent diferiți.

Orientări

Ghidurile clinice au scopul de a ghida clinicienii cu privire la modul de gestionare a scenariilor clinice specifice folosind cele mai bune dovezi disponibile. Ele au existat de-a lungul istoriei medicinei, deși multe s-au bazat pe tradiție sau autoritate. Un număr mare de organisme locale, naționale și internaționale au elaborat linii directoare, urmând o serie de metodologii diferite (a se vedea www.evidence.nhs.uk). Unele se bazează pe recenzii sistematice ale literaturii medicale, iar altele pe consensul opiniilor experților. Atunci când iau în considerare liniile directoare, este important ca clinicienii să fie conștienți de puterea dovezilor pe care se bazează recomandările (a se vedea Caseta 1.10).

Ghidurile dezvoltate în mod corespunzător recunosc că medicina este o artă, precum și o știință și că dovezile pe care se bazează ghidurile sunt, strict vorbind, aplicabile numai populației studiate în studiu(e). Prin urmare, clinicienii trebuie să își folosească raționamentul pentru a stabili dacă recomandările sunt aplicabile pacientului din fața lor.

Unele orientări sunt formulate nu numai din cele mai bune practici bazate pe dovezi, ci și din raportul cost-eficiență (a se vedea mai jos). Un exemplu în Marea Britanie este ghidul elaborat de organismul comisionat de guvern, Institutul Național pentru Sănătate și Excelență Clinică (NICE; vezi www.nice.org.uk). Aceste linii directoare recunosc faptul că serviciile de sănătate au resurse limitate și că ar trebui să se acorde prioritate tratamentelor care oferă cea mai mare îmbunătățire a sănătății pentru cel mai mare număr de oameni per unitate de resursă.

Protocoale

În timp ce ghidurile recunosc individualitatea pacientului și îi ajută pe clinicieni să decidă care acțiune este cea mai bună, protocoalele sunt mult mai directive și sunt scrise pentru a fi urmate cu exactitate. Protocoalele se aplică de obicei în situațiile în care decizia clinică a fost deja luată și apoi este instigată o intervenție. Protocoalele urmăresc să asigure că tratamentul va fi identic, indiferent de unde și de cine este administrat. De exemplu, un ghid

poate ajuta o echipă multidisciplinară să decidă ce modalitate de tratament este cea mai bună pentru cineva cu cancer pulmonar, evaluând cele mai bune dovezi alături de nevoile psihosociale individuale ale pacientului. Cu toate acestea, odată ce a fost luată o decizie în favoarea unui anumit tratament, de exemplu chimioterapie, clinicianul va fi de așteptat să urmeze un protocol strict care descrie dozele, căile de administrare și monitorizarea.

Eficacitatea costurilor

Cea mai bună îngrijire medicală disponibilă poate fi costisitoare. Nicio țară nu își poate permite acum să ofere medicamente de ultimă generație nelimitate pentru toți cetățenii săi. Prin urmare, sistemele de asistență medicală trebuie să țină seama de rentabilitatea tratamentelor pe care le oferă. Acest lucru poate crea dileme dificile pentru medici, cărora li se poate cere să rețină terapiile costisitoare, dar eficiente (de exemplu, defibrilatoare implantabile) de la pacienți individuali, pe baza faptului că banii vor face mai bine pentru mai mulți pacienți dacă sunt cheltuiți în altă parte (de exemplu, oferind angioplastie tuturor pacienților cu infarct miocardic acut). Evaluarea cost-eficacității intervențiilor și alocarea resurselor în consecință urmează principii etice precum justiția, care sunt tratate mai detaliat mai jos.

Ani de viață ajustați în funcție de calitate

Rezultatele asistenței medicale pot fi măsurate în termeni de modificări ale calității și cantității vieții. Speranța de viață este ușor de definit, dar calitatea vieții este greu de măsurat. Cu toate acestea, este posibil să se construiască un continuum între sănătatea perfectă (scor 1), supraviețuire fără calitate a vieții (scor 0) și stările care sunt percepute a fi mai proaste decât moartea (scor minus). Calitatea și cantitatea vieții pot fi apoi combinate într-o măsură cunoscută sub numele de an de viață ajustat în funcție de calitate (QALY). De exemplu, o intervenție care are ca rezultat un pacient care trăiește încă 4 ani cu o calitate medie a vieții evaluată la 0,6 pe continuum ar produce 2,4 QALY (4 x 0,6). Astfel, un cost per QALY poate fi calculat și comparat cu alte intervenții (p. 32). Această abordare nu este perfectă, dar oferă un mijloc de a compara rentabilitatea unei game largi de tratamente.

O altă măsură utilă este anul de viață ajustat în funcție de dizabilități (DALY), care este utilizat de Organizația Mondială a Sănătății pentru a cuantifica povara generală a bolii în populație; se estimează cumulativ numărul de ani pierduți din cauza stării de sănătate, a dizabilității și a decesului.

Practicarea medicinei în medii cu resurse reduse

Provocările asociate cu îngrijirea medicală în zonele cu resurse reduse se grupează în patru domenii:

Prevenire versus vindecare. Prevenirea este mai ușoară, mai ieftină și mai eficientă decât vindecarea multor boli. Pe de altă parte, medicina curativă este imediată, foarte vizibilă și plină de farmec. Această tensiune este cel mai evidentă atunci când o boală este comună și

beneficiile prevenției nu au fost încă realizate. Alocarea resurselor adecvate pentru prevenirea pe termen lung necesită atât voință politică, cât și acceptare socială.

Îngrijire acută versus cronică. Tratarea bolilor cronice poate consuma mult timp și poate fi mai puțin îmbucurătoare decât medicina acută de urgență. Facilităților pentru îngrijirea cronică li se acordă, prin urmare, o prioritate scăzută în multe sisteme de îngrijire a sănătății. Din păcate, acest lucru duce adesea la refuzarea totală a tratamentului pacienților care necesită îngrijire pe termen lung sau gestionarea inadecvată în sectorul acut.

Ideal versus posibil. Majoritatea ghidurilor de management medical sunt derivate din studii care au fost efectuate în sisteme de îngrijire a sănătății bine dotate cu resurse. În încercarea de a aplica aceste cunoștințe în lumea în curs de dezvoltare, există tensiuni între cele mai bune practici și ceea ce este posibil. De exemplu, terapia anticoagulantă (p. 1018) poate prezenta riscuri care nu au fost evidente în studiile care susțin liniile directoare dacă este prescrisă în zonele în care nu sunt disponibile laboratoare de încredere și medicamentele care interacționează cu warfarina sunt de obicei achiziționate „la rețetă”.

Canale de furnizare a asistenței medicale. În țările în curs de dezvoltare, asistența medicală poate fi furnizată prin clinici publice administrate de guvern (de obicei gratuit

sau subvenționate) sau organizații neguvernamentale (uneori subvenționate, dar de obicei finanțate privat). Multe dintre serviciile disponibile sunt prea costisitoare pentru pacientul mediu. Este nevoie de o cooperare constructivă între toate sectoarele de sănătate.

Cea mai bună practică posibilă este cea care poate fi furnizată în limita resurselor disponibile într-un anumit cadru. Îngrijirea plină de compasiune acordată cu empatie, înțelegere și o bună comunicare este întotdeauna la îndemâna medicului, chiar și atunci când resursele sunt inadecvate.

Etica medicală

Etica a fost descrisă ca „știința” moralității și definește sistemele de valori morale. Etica medicală este

preocupat atât de standardele de conduită și de competență așteptate de la profesioniștii medicali, dintre care unele sunt cuprinse în legislație, cât și de studiul problemelor morale ridicate de practica medicinei. Progresele recente în știința biomedicală și aplicarea lor în îngrijirea clinică au generat multe probleme etice dificile. Acestea includ clonarea umană, testarea genetică predictivă, eugenia, noile tehnologii de reproducere, screeningul prenatal, avortul, stabilirea priorităților, populațiile insuficient deservite, moartea cerebrală, transplantul de organe, probleme legate de sfârșitul vieții și sinuciderea asistată. Discuția detaliată a acestora depășește scopul acestui capitol, dar este descris un cadru pentru aplicarea eticii în practica medicală.

În general, problemele etice se referă la intențiile sau motivele celor implicați, la acțiunile lor, la consecințele acțiunilor lor și la contextul în care au loc acțiunile lor. Problemele etice

pot fi analizate într-o varietate de moduri, conducând uneori la concluzii diferite. Pentru a găsi cea mai bună soluție, poate fi necesar să se aplice mai multe abordări analitice și să încerce să reconcilieze concluziile. În practica medicală modernă, nu există întotdeauna timp pentru a face acest lucru în mod sistematic. Cu toate acestea, procesul de aplicare a unui cadru etic la o situație dată este un element cheie în luarea deciziilor clinice și ajută la asigurarea faptului că o decizie este atât acceptabilă din punct de vedere moral, cât și apărabilă din punct de vedere juridic.

Etica virtuții se preocupă de caracterul persoanelor implicate și de acțiunile acestora. Sunt intențiile mele (ceea ce vizează acțiunile mele) și motivele mele (ceea ce mă determină să acționez) bune sau rele, înțelepte sau neînțelepte, sensibile sau nerealiste, centrate pe pacient sau pe sine și așa mai departe? Este acțiunea pe care mi-o propun să iau una care ar fi considerată adecvată de un medic prudent - sau de un pacient prudent? Accentul aici este pus pe caracteristicile unei persoane virtuoase și pe acțiunile pe care le-ar întreprinde.

Etica deontologică se preocupă dacă o acțiune sau un curs de acțiune propus, în sine și indiferent de consecințele sale, este corectă sau greșită. Este vreodată corect sau întotdeauna greșit să ucizi, să spui o minciună, să încalci o promisiune? Considerațiile deontologice (din greacă pentru „datorie") includ atât drepturi, cât și îndatoriri și omisiuni, precum și acte. O acțiune este corectă dacă este în conformitate cu o regulă sau un principiu moral stabilit.

Etica teleologică (sau consecințialismul) se preocupă de consecințele unei acțiuni propuse. Sunt susceptibile să fie bune sau rele, pe termen scurt și lung, pentru pacient, medic, familie și societate? Ce va promova un echilibru net între bine și rău pentru individ, precum și „cel mai mare bine pentru cel mai mare număr"?

Prin urmare, o problemă etică poate fi abordată încercând să decidă ce ar face o persoană virtuoasă, dacă o acțiune sau un curs de acțiune este corect sau greșit în sine, sau care ar putea fi consecințele acesteia. Cu toate acestea, circumstanțele în care se ia orice decizie vor varia și ceea ce poate fi corect într-un context poate fi greșit în altul. Etica situației recunoaște acest lucru, subliniind necesitatea de a lua în considerare cu atenție contextul (sau situația) în care se alege un curs de acțiune.

Etica se aplică practicii medicinei în trei domenii mari:

Etica clinică se ocupă de relația dintre clinicieni și pacienți, așa cum este descris mai jos.

Etica sănătății publice se ocupă de problemele de sănătate ale unor grupuri de oameni - comunitatea. Exemplele includ interzicerea fumatului în locuri publice, unde autonomia individului poate fi constrânsă pentru binele comunității.

Etica cercetării se ocupă de probleme legate de cercetarea clinică. Acest lucru este pentru a ne asigura nu numai că cercetarea este efectuată în siguranță, ci și că drepturile participanților sunt primordiale. Nicio cercetare nu poate fi întreprinsă decât dacă a fost supusă unui control etic.

Principii de etică clinică

În etica clinică, patru principii cheie sunt frecvent utilizate pentru a analiza o problemă și adesea prescurtate în „autonomie, binefacere, non-malefință și dreptate”.

Respectul pentru persoane și autonomia acestora

Acest respect este un aspect semnificativ al relației dintre pacient și medic. Pacientul caută un medic pe baza dorinței de a se elibera de o dizabilitate sau boală care îi limitează capacitatea de a-și exercita autonomia (puterea sau dreptul la autodeterminare). Cu excepția cazului în care pacientul este un copil, este inconștient sau este incapacitat mintal, este alegerea pacientului să ceară sfat. Prin urmare, medicul trebuie să respecte autonomia pacientului. Aceasta include dreptul pacientului de a refuza terapia. De asemenea, medicul trebuie să caute în mod activ să împuternicească pacientul cu informații adecvate.

Spunând adevărul

A spune adevărul este esențial pentru a genera și menține încrederea între medic și pacient. Aceasta include furnizarea de informații despre natura bolii, rezultatul așteptat și alternativele terapeutice și răspunsul sincer la întrebări. Faptele nu trebuie prezentate „brutal”, ci cu sensibilitatea cuvenită la momentul potrivit și la capacitatea pacientului de a face față veștilor proaste. Cu toate acestea, incertitudinile clinice descrise mai devreme în capitol trebuie de asemenea recunoscute. Există două situații rare în care adevărul poate fi ascuns, cel puțin pentru o perioadă:

Dacă va cauza un rău real pacientului (de exemplu, un pacient deprimat susceptibil de a se sinucide, căruia trebuie să i se spună că are cancer). Acest

este uneori numit „privilegiu terapeutic”, deoarece ar trebui exercitat numai în interesul pacientului, din motive clinice grave.

Dacă pacientul explică clar că nu vrea să audă veștile proaste (dar purtând întotdeauna

având în vedere că aceasta poate fi o etapă în adaptarea pacientului la afecţiune).

În niciun caz nu trebuie furnizate informații false, iar medicul trebuie să fie întotdeauna pregătit să justifice orice decizie de a reține informații relevante.

Consimțământ informat

Acest termen descrie participarea pacienților la deciziile privind îngrijirea sănătății lor. Pentru a facilita acest lucru, clinicianul trebuie să ofere pacientului o explicație adecvată și detalii cu privire la riscurile, beneficiile și incertitudinile relevante ale fiecărui curs posibil de acțiune. Cantitatea de informații de furnizat va

variază, în funcție de starea pacientului și de complexitatea tratamentului și de evaluarea de către medic a înțelegerii situației de către pacient. Nu toate opțiunile trebuie explicate, dar

cele pe care un „pacient prudent” le-ar considera semnificative ar trebui explorate - de exemplu, prin întrebări deschise (vezi Caseta 1.4, p. 4).

Atât din punct de vedere juridic, cât și din punct de vedere etic, pacientul își păstrează dreptul de a decide ce este în interesul său. Toți adulții au capacitatea de a lua decizii dacă pot înțelege informațiile relevante (care ar putea trebui explicate în termeni simpli), să ia în considerare implicațiile opțiunilor relevante și să ia o decizie comunicabilă. Dacă un pacient face alegeri care par iraționale sau sunt în contradicție cu sfaturile profesionale, nu înseamnă că îi lipsește capacitatea.

Atunci când pacientul nu are capacitatea de a lua decizii, clinicianul ar trebui să acționeze întotdeauna în interesul pacientului. În caz de urgență, consimțământul poate fi presupus, dar numai pentru tratamentul imediat necesar pentru a păstra viața și sănătatea pacientului și dacă nu există dovezi clare că acest lucru ar fi împotriva dorințelor stabilite anterior ale pacientului atunci când este competent (de exemplu, transfuzia de sânge în cazul unui Martor al lui Iehova adult). În cazul în care pacientul are un factor de decizie surogat legal, ar trebui solicitat consimțământul acestuia, dacă este posibil. De asemenea, este o bună practică implicarea rudelor apropiate în luarea deciziilor, dar ierarhia factorilor de decizie surogat va depinde de legile și cultura locală.

Confidențialitate

Confidențialitatea în relația cu gestionarea informațiilor specifice pacientului este importantă în generarea și menținerea încrederii în relația medic-pacient. Echipele de asistență medicală trebuie să ia măsuri de precauție pentru a preveni accesul neautorizat la dosarele pacienților și pot dezvălui informații de identificare a pacientului numai atunci când pacientul și-a dat consimțământul sau atunci când este cerut de lege. Atunci când astfel de informații sunt împărtășite cu alți profesioniști din domeniul sănătății pentru a optimiza îngrijirea pacientului, acest lucru ar trebui făcut pe baza strictă a „necesității de a cunoaște”.

Bunătatea

Acesta este principiul de a face bine sau de a acționa în interesul superior al altei persoane. În etica clinică, termenul se referă la binele pacientului individual. Înseamnă să luăm în considerare punctul de vedere al pacientului, precum și punctul de vedere medical, despre propriul său interes. Pot apărea situații când există un conflict între ceea ce este bine pentru individ și ceea ce este mai bine pentru societate, dar abordarea medicală tradițională este cea afirmată în Declarația de la Geneva (Asociația Medicală Mondială): „Sănătatea pacientului meu va fi prima mea considerație”.

Non-malefință

Acesta este principiul de a nu face rău: în medicină, tradiționalul „primum non nocere”. Pentru a echilibra binefacerea și non-malefința (beneficiu versus risc), clinicianul trebuie să împărtășească informații cu pacientul, care poate fi apoi ajutat să ia o decizie informată.

Justiţie

În contextul eticii clinice, justiția se referă în primul rând la distribuirea îngrijirilor medicale și alocarea resurselor. Pentru a distribui corect resursele de sănătate, trebuie luat în considerare conceptul de utilitate – „cel mai mare bine pentru cel mai mare număr”. În cazul pacienților individuali, totuși, dreptatea este echivalată cu a fi „echitabil” și „echitabil”. Conceptul de livrare echitabilă a asistenței medicale poate fi privit din trei perspective:

Respect pentru nevoile individului. Asistența medicală este oferită în primul rând celor care au cea mai mare nevoie de ea. Această perspectivă este deosebit de relevantă atunci când nevoia trebuie evaluată printr-un fel de triaj.

Respectul pentru drepturile unei persoane. Toți cei care au nevoie de îngrijire medicală au dreptul la o parte echitabilă din resursele disponibile. Această perspectivă este deosebit de relevantă atunci când inegalitățile economice, sociale, educaționale sau de altă natură la nivel local sau global împiedică sau reduc accesul echitabil la asistență medicală.

Respect pentru merit. Îngrijirea sănătății este oferită pe baza judecăților de valoare, în funcție de factori financiari, politici, sociali sau de altă natură care se referă la valoarea individului pentru societate. De exemplu, mulți lideri naționali au propriul medic personal și echipe medicale. Relevanța acestei perspective pentru îngrijirea sănătății este larg contestată, nu în ultimul rând pentru că astfel de judecăți de valoare sunt greu de făcut în practică și de apărat etic.

Tipuri de probleme etice

Când se confruntă cu o problemă etică, este adesea utilă caracterizarea acesteia în termeni de anumite modele (Fig. 1.5).

Un gol sau bloc

Scopul ideal este clar văzut, dar există obstacole majore în atingerea lui. Obstacolele pot fi economice sau sociale, sau în sistemul de convingeri al pacientului. Răspunsul evident - pentru a reduce decalajul sau a elimina blocul - ar putea să nu fie posibil în intervalul de timp și resursele disponibile. Un băiat dintr-o familie săracă dintr-o țară în curs de dezvoltare, care are boala Wilson și are nevoie de un transplant de ficat, este un exemplu de blocaj economic. Unele probleme de acest fel nu pot fi rezolvate în mod satisfăcător în context clinic până sau dacă nu sunt rezolvate în context economic sau politic.

Stabilirea priorităților

Cursul corect de acțiune este clar, dar prioritizarea este necesară și trebuie definite principiile care să ghideze acest proces. Decizia de a aloca ultimul pat la terapie intensivă fie unui bărbat de 80 de ani cu pneumonie, fie unui tânăr de 20 de ani cu limfom avansat este un exemplu. Deși nu este posibil să se acopere toate eventualitățile, liniile directoare convenite în prealabil cu părțile interesate sunt utile.

O dilemă morală

Acționarea în conformitate cu un principiu etic poate intra în conflict cu un alt principiu etic. Acest lucru poate crea o dilemă morală - o alegere între două alternative, niciuna dintre acestea nu este satisfăcătoare din punct de vedere etic. De exemplu, un medic poate decide că un anumit mod de terapie este cel mai bun (principiul binefacerii), în timp ce pacientul face o alegere diferită (principiul respectului pentru autonomie). Luați în considerare hrănirea artificială printr-o gastrostomie endoscopică percutanată (PEG; p. 123). Medicul poate fi reticent să vadă pacientul murind din lipsă de nutriție și să creadă că aceasta este cea mai bună cale de hrănire. Pacientul poate, totuși, să refuze procedura, pe baza unui informat

evaluarea propriei calități a vieții și perspectivele de recuperare. În teorie, dilema poate fi rezolvată numai dacă i se acordă prioritate unuia dintre principiile etice; analiza etică (vezi mai jos) poate ajuta la obținerea rezoluției. Adevăratele dileme morale sunt mai puțin frecvente în practică decât în teorie; dilemele aparente pot fi adesea rezolvate printr-o bună comunicare medic-pacient.

Rezolvarea conflictului

Poate apărea un conflict de opinii între membrii echipei responsabile cu îngrijirea pacientului. De exemplu, medicii dintr-o unitate de medicină renală care oferă terapie de dializă (p. 489) pot avea opinii divergente cu privire la faptul dacă acest tratament este adecvat pentru un pacient care este în vârstă cu comorbiditate semnificativă. În mod normal, opiniile diferite ar trebui rezolvate prin discuții; în acest exemplu, conflictul ar fi de obicei rezolvat într-o întâlnire de echipă multidisciplinară la care discuția despre pacienții care se apropie de insuficiență renală în stadiu terminal este de rutină. Cu toate acestea, dacă acest lucru nu funcționează, poate fi necesară trimiterea către o autoritate de decizie alocată în avans (de exemplu, directorul clinic al serviciului). Provocarea este atunci de a asigura implementarea consecventă și exactă a deciziei.

Analiza etică

Analiza etică (sau raționamentul moral) este procesul de gândire a problemelor etice și de a ajunge la o concluzie. Ajută decidentul să crească personal și profesional, permite comunicarea procesului prin care se ia o decizie și permite ca procesul să fie criticat constructiv. Când, în practica de zi cu zi, timpul pentru reflecție este limitat, cunoașterea metodelor de raționament moral oferă un fundal util și un ajutor pentru luarea deciziilor și este adesea folosită în moduri analoge cu cele ale „schimbului de experti începători” (vezi Caseta 1.14, p. 14). Unele abordări care pot fi aplicate sunt următoarele:

O abordare prin principii. Aceasta presupune analiza unei probleme etice din punct de vedere al principiilor respectului pentru autonomie, binefacere, non-malefință și justiție. Dacă toate aceste principii susțin un anumit curs de acțiune, atunci acel curs de acțiune este probabil

corect și poate, de fapt, să nu mai existe o problemă etică. Dacă, totuși, principii diferite sugerează căi de acțiune diferite, această abordare nu are un mecanism intrinsec pentru a decide care principiu are prioritate. Pe de altă parte, analiza problemei în termenii acestor principii poate ajuta la clarificarea naturii problemei etice și a problemelor care trebuie abordate pentru ca problema să fie rezolvată.

O abordare cazuistică (cazuri). Acest lucru folosește precedentul ca ghid pentru ceea ce trebuie făcut. Este rememorat sau imaginat un caz similar cu cel aflat în discuție, dar în care alegerea corectă a acțiunii/comportamentului a fost evidentă. Apoi, trăsăturile care fac cazul de față diferit, dacă există, sunt analizate și luate în considerare pentru a vedea dacă și de ce conduc la o concluzie diferită. O variație a acestei abordări, legată de etica virtuții, este să ne imaginăm ce ar face un medic care a fost deosebit de priceput sau cu experiență în acest tip de situație sau cum ar fi văzut un pacient anterior problema.

O abordare prin perspective (sau narativ). O abordare din perspectiva implică luarea în considerare a punctelor de vedere ale tuturor părților interesate: pacientul, familia sau îngrijitorii, echipa de asistență medicală, serviciul de sănătate și societatea. Cu cât este mai mare gradul de concordanță al acestor opinii cu privire la un anumit rezultat, cu atât este mai probabil ca decizia care duce la acel rezultat este corectă. O abordare narativă este similară, dar implică ascultarea cu atenție a diferitelor „povestiri” spuse de părțile interesate despre problemă și modul în care o percep. Acolo unde aceste povești diferă, poate oferi indicii pentru o înțelegere mai nuanțată a problemei și a modului în care aceasta ar putea fi rezolvată.

O abordare contra-argumentului. Este ales un anumit curs de acțiune și cele mai bune argumente etice împotriva acestuia sunt apoi organizate și evaluate. Acest lucru poate determina sau nu reexaminarea deciziei.

Aplicarea regulilor. În anumite situații comune și clar definite, regulile impuse din exterior (inclusiv legea) pot necesita sau ghida către un anumit curs de acțiune. Acest lucru nu înlătură necesitatea analizei etice. În plus, orice astfel de reguli trebuie revizuite în mod regulat.

Deși toate aceste abordări pot fi utile, este important să ne amintim că niciuna dintre ele nu înlătură nevoia, pe de o parte, de exercitare a raționamentului și, pe de altă parte, de o bună comunicare și de luare a deciziilor prin consens. Nu mai puțin important este

Analiză etică: o abordare „coaja de ceapă”.

Preferințele pacientului: date colectate de la pacient și rude/îngrijitori

Care este calitatea vieții așteptată după terapie - din perspectiva pacientului?

Dacă pacientul este competent, i s-au oferit opțiuni și i s-au făcut alegeri?

Dacă pacientul nu este competent, cine va lua deciziile?

Obiective medicale: date culese din literatură, ghiduri, opinia experților

Care sunt perspectivele unui rezultat de succes?

Care sunt cele mai bune opțiuni terapeutice disponibile pe baza dovezilor?

Terapia a fost optimizată și adaptată la acest pacient individual?

Probleme regionale: date colectate din surse locale

Ce decizii sunt cele mai conforme cu legile locale și cu valorile sociale și culturale?

Principii etice de bază, tip de problemă etică, analiză etică (vezi text)

Luați în considerare principiile de bază ale eticii medicale

Luați în considerare tipul de problemă etică

Alegeți abordările etice analitice pe care să le aplicați problemei

cerința ca toate acestea să se bazeze pe informații solide și partajate despre faptele clinice și umane ale cazului. În acest sens, o modalitate practică, integrată de abordare a problemelor etice este oferită de ceea ce a fost numit o abordare cu coajă de ceapă, care utilizează un cadru stratificat pentru a analiza problema în mod sistematic (Caseta 1.11).

Discuțiile cu colegii și cu alții sunt cruciale în luarea unor decizii etice. Multe spitale au un comitet de etică clinică pentru a revizui deciziile dificile. Datele actualizate, exacte, valide și de încredere ar trebui să informeze progresul luării deciziilor. Problemele legale locale trebuie luate în considerare. Odată ce s-a ajuns la o concluzie, trebuie implementată o strategie de finalizare a acțiunii. Evaluarea post-hoc a deciziilor este importantă și, din nou, este cel mai bine efectuată în mod colectiv de către un comitet de etică sau alte mijloace de revizuire retrospectivă.

Un scenariu de etică clinică

Un bărbat de 70 de ani care are boală pulmonară obstructivă cronică, hipertensiune arterială și diabet zaharat este internat la spital cu pneumonie. Memoria sa se deteriorează de 3 ani, cu o scădere rapidă a cogniției în ultimele 3 luni și are nevoie de ajutor pentru a desfășura activitățile vieții de zi cu zi. Un neurolog a exclus cauzele reversibile ale demenței. Pacientul se deteriorează și are nevoie de ventilație mecanică. Soția lui afirmă că i-a spus (când era bine) că nu vrea să fie pus pe „mașini de susținere a vieții” și, prin urmare, se opune ventilației mecanice. Doi dintre copiii săi nu confirmă acest lucru și solicită tratament activ. Nu există nicio „directivă prealabilă” formală scrisă în dosar (pag. 171 și 291). Ce grijă ar trebui acordată?

Pe de o parte, considerată în principal în termeni teleologici:

Pacientul este incapabil să ia o decizie autonomă. Cel mai apropiat surogat indică faptul că ar fi preferat să renunțe la terapia de susținere a vieții în acest stadiu. (Respectul pentru autonomie ar putea susține acest lucru.) Consecințele ventilației ar fi probabil prelungirea procesului de moarte (contra căruia non-malefința ar putea argumenta), mai degrabă decât creșterea șanselor sale de recuperare la o bună calitate a vieții. Beneficiul necesită ca el să primească imediat îngrijire generală și ameliorarea simptomelor. Prin urmare, o acțiune adecvată nu este ventilarea pacientului, ci continuarea îngrijirii medicale de bază (lichide, oxigen și antibiotice) și îngrijirea medicală într-un cadru general de secție pentru a optimiza confortul pacientului.

Pe de altă parte, considerat atât în termeni deontologici cât și teleologici:

Boala actuală se datorează unei infecții potențial reversibile. Preferința reală a pacientului este incertă și familia lui, care are dificultăți în a avea grijă de el, și-a exprimat opinii diferite. În ceea ce privește îndatorirea unui medic de a pune în primul rând în considerare sănătatea pacientului și dreptul pacientului la îngrijiri medicale adecvate, indiferent de vârsta sau starea sa psihică, ar fi deci oportun să se instituie toate îngrijirile posibile, inclusiv ventilația într-o unitate de terapie intensivă.

În practică:

Medicul responsabil de îngrijirea pacientului ar trebui să ia în considerare diferitele căi de acțiune sugerate, dar nedeterminate, prin aceste analize etice, să explice familiei pacientului motivele pentru și împotriva fiecărei acțiuni și, dacă unul dintre ele este surogat legal al pacientului, să ajute persoana respectivă să ia o decizie. Acolo unde nu există un substitut legal, medicul va trebui să emită o judecată cu privire la ceea ce este în interesul pacientului, recunoscând că, deși judecata este întotdeauna greșită, orice decizie luată trebuie să fie apărată dacă este contestată pe motive etice sau legale. Deciziile care sunt luate pe baza unui raționament etic și moral vor fi relativ ușor de apărat.

În acest caz, discutarea ulterioară a problemelor relevante cu rudele și alți membri ai echipei de asistență medicală a condus la concordanță. Pacientul a fost tratat prin ventilație artificială în secția de terapie intensivă timp de 3 zile. Și-a revenit bine și a părut recunoscător pentru îngrijirea primită.

Dreptul medical

Legea afectează practica medicală în multe feluri. Deși o descriere a legilor specifice din diferite țări depășește scopul acestei cărți, este important ca medicii să fie familiarizați cu legislația locală. Unele dintre principiile etice descrise mai sus sunt cuprinse în legislație, de exemplu, în legătură cu consimțământul informat (p. 10) și confidențialitate (p. 11). Alte legi impun cerințe standard pentru procedurile formale, cum ar fi certificarea decesului. În multe țări, autoritățile de reglementare cu competențe statutare – de exemplu, de a autoriza medicii să profeseze – impun, de asemenea, standarde. Distincția și suprapunerea dintre aceste domenii sunt ilustrate în Caseta 1.12.

O zonă de înaltă suprapunere între medicină și lege apare în acțiunile legale (litigii) legate de procesele de îngrijire. Acesta din urmă implică frecvent conceptul de neglijență. În Marea Britanie, „testul Bolam" este adesea folosit pentru a defini dacă îngrijirea medicală este sau nu neglijentă. Grija este măsurată în raport cu ceea ce ar fi făcut orice medic „obișnuit competent" (sau uneori „rezonabil") în aceeași situație. Pe lângă acest test, mai trebuie să se stabilească că:

a existat o datorie de grijă între medic și pacient (aceasta este de obicei simplu)

a existat o legătură cauzală între orice încălcare a obligației și vătămarea pacientului

răul nu era prea îndepărtat de episodul de îngrijire.

DEZVOLTARE PERSONALĂ ȘI PROFESIONALĂ

Medicii buni nu încetează niciodată să învețe și continuă să-și dezvolte cunoștințele, abilitățile și atributele de-a lungul vieții lor profesionale, în beneficiul pacienților lor și al lor înșiși. Mulți participă, de asemenea, activ la îmbunătățirea cunoștințelor și practicii medicale prin cercetare. Aceste activități au devenit o componentă esențială a guvernării clinice, care este un mecanism pentru asigurarea unor standarde înalte de îngrijire clinică (Caseta 1.13). Dezvoltarea personală și profesională (PPD) necesită o abordare reflexivă și auto-dirijată a studiului și practicii medicinei (Fig. 1.6) și va maximiza atât eficiența pe tot parcursul vieții, cât și satisfacția personală. Legat de acesta este conceptul de schimbare a novice-expert (caseta 1.14).

PPD începe în primele zile la facultatea de medicină și continuă prin formare postuniversitară și practică profesională ulterioară. Menținerea competenței și expertizei necesită dezvoltare profesională continuă (CPD). În Marea Britanie, acest lucru este reglementat în mod oficial de organisme profesionale, cum ar fi Royal Colleges, și este legat de procesele de evaluare (caseta 1.15) și de reacreditare pentru practicieni consacrați.

Pentru a sprijini acest proces, rezultatele și competențele pentru PPD sunt definite la toate nivelurile de pregătire medicală, inclusiv studiile de licență și postuniversitare. Acestea stau alături și completează programele care se concentrează pe cunoștințe și abilități bazate pe disciplină. În calitate de cursanți adulți, medicii trebuie să reflecteze singuri

Schimba novice-expert

Începătorii folosesc metode predeterminate pe care le învață

Începătorii avansați recunosc că aceste metode nu sunt eficiente în toate circumstanțele și le pot adapta

Profesioniștii competenți sunt capabili să facă alegeri conștiente, independente și își pot gestiona și reglementa propria practică

Profesioniștii competenți folosesc intuiția bazată pe experiență și integrează multiple aspecte ale practicii într-un model holistic

Experții funcționează în mare măsură prin „competență inconștientă" și sunt inseparabili de sarcinile pe care le asumă

Cunoștințe propoziționale Cunoașterea a ceea ce trebuie făcut Poate fi predat și învățat

Cunoașterea procesului

A ști cum să procedezi Dobândit tacit prin experiență

Valori personale și profesionale

Medicul ca individ

Dezvoltat prin reflecție și analiză

Fig. 1.6 Dezvoltarea personală și profesională a unui medic.

exersează și identifică propriile nevoi specifice de învățare sau de dezvoltare. Acest lucru recunoaște că medicii vor avea nevoi de învățare diferite de-a lungul carierei, care vor fi afectate de practica lor clinică curentă, planurile lor viitoare de carieră și orice domenii de nevoie educațională care au devenit evidente prin procesul de evaluare.

Evaluare formală, structurată (de exemplu, examene postuniversitare)

Evaluare la 360 de grade (sonderea colegilor din medicină și din alte discipline care lucrează alături de practician)

Supraveghere educațională și mentorat (un anumit coleg și-a nominalizat responsabilitatea de a ghida și, de asemenea, de a evalua practicantul)

Jurnalele de bord (înregistrările muncii întreprinse și rezultatelor)

Evaluare bazată pe portofoliu (practicianul acumulează o evidență a experiențelor educaționale și clinice, împreună cu dovezi ale practicii reflexive)

Fiecare medic are datoria de a se asigura că cunoștințele și abilitățile sale clinice sunt la zi și sunt comparabile cu semenii săi. Auditul clinic este o metodă de evaluare a practicii în acest context.

Audit clinic

Auditul clinic este procesul prin care practica clinică a unui medic sau a unei echipe medicale și rezultatele acestei practici sunt evaluate în raport cu un standard convenit. În cazul în care practica nu îndeplinește standardul, sunt implementate modificări ale practicii; după o perioadă, practica poate fi reevaluată pentru a identifica orice îmbunătățire. Procesul de evaluare continuă, implementare a schimbării și reevaluare este cunoscut sub numele de buclă sau ciclu de audit (Fig. 1.7). Standardul pe baza căruia practica este măsurată este de obicei unul convenit din exterior, mai degrabă decât unul local. Este important de știut că îngrijirea clinică este comparabilă cu cea oferită în altă parte. Din acest motiv, standardele naționale sunt norma în majoritatea țărilor, adesea stabilite alături de liniile directoare naționale care semnalează practica necesară pentru a le atinge. Auditul clinic poate fi efectuat chiar de medic sau de echipă sau de un organism extern. Măsurile de rezultat pot include ratele de succes sau ratele de complicații ale procedurilor clinice, cum ar fi operațiile chirurgicale; variabile de proces, cum ar fi timpii de așteptare pentru îngrijirea clinică; sau perspectiva pacienţilor şi rudelor. În Regatul Unit, toți clinicienii în practică sunt acum așteptați să participe la audit și este o parte integrantă a procedurilor de evaluare, revalidare și reautorizare a medicilor.

Fig. 1.7 Circuitul de audit clinic.

MEDICINA COMPLEMENTARĂ ȘI ALTERNATIVĂ

Medicina complementară și alternativă (CAM) se referă la un grup de sisteme, practici și produse medicale și de îngrijire a sănătății care nu sunt considerate a fi parte a medicinei convenționale; ca atare, principiile și abilitățile relevante nu sunt incluse în programele de învăţământ medical convenţional. CAM acoperă o gamă enormă și în continuă schimbare de activități, de la terapii fizice bine stabilite, cum ar fi osteopatia, până la măsuri spirituale, cum ar fi rugăciunea special pentru sănătate. Susținătorii sugerează că CAM se concentrează pe întreaga persoană: stilul de viață, mediul, dieta și sănătatea mentală, emoțională și spirituală, precum și plângerile fizice.

„Medicina complementară” este termenul folosit pentru a descrie utilizarea acestor tratamente împreună cu medicina convențională (de exemplu, acupunctura pentru a reduce durerea după intervenție chirurgicală). „Medicina alternativă” descrie utilizarea lor în locul medicinei convenționale (de exemplu, reflexologia în locul medicamentelor antiinflamatoare pentru artrită). În mod clar, majoritatea formelor de tratament pot fi utilizate în orice fel, astfel încât termenul CAM este adesea folosit generic. „Medicina integrativă” descrie utilizarea terapiei convenționale în combinație cu una sau mai multe terapii complementare.

Pentru terapiile CAM sunt utilizate o varietate de taxonomii diferite. Centrul Național pentru Medicină Complementară și Alternativă din SUA utilizează următoarea clasificare:

Sisteme medicale alternative. Acestea au propriile lor constructe de teorie și practică, adesea bazate pe credințe istorice străvechi. Exemple sunt homeopatia, naturopatia, medicina tradițională chineză și Ayurveda.

Interacțiuni minte-corp. Acestea se bazează pe capacitatea minții de a influența funcția fizică. Exemple sunt meditația, biofeedback-ul, rugăciunea pentru vindecare, vindecarea mentală, terapia prin muzică și dansul.

Terapii bazate pe biologic. Acestea implică utilizarea sau reglarea unui agent sau preparat străin. Exemplele includ medicina pe bază de plante, suplimentele alimentare și medicina nutrițională.

„Metode manipulative și bazate pe corp. Acestea se bazează pe manipularea sau mișcarea unor părți ale corpului. Acestea includ osteopatia, chiropractica, reflexologia și masajul.

Terapii energetice. Acestea implică utilizarea câmpurilor energetice. Exemplele includ qigong, reiki și atingerea terapeutică.

Unele forme de CAM sunt încorporate în normele culturale ale anumitor grupuri sociale și etnice, de exemplu medicina tradițională chineză. În societatea occidentală, utilizarea CAM este extinsă. De exemplu, în 2007, în SUA, 38% din populația adultă a folosit o formă de CAM în anul precedent (bărbați 33,5%, femei 42,8%); 12% dintre copii au folosit și CAM. Cele mai frecvente afecțiuni medicale implicate au fost durerile de spate, durerile de gât, alte dureri articulare/artrită, anxietatea, creșterea colesterolului, „răceli” la cap sau în piept, dureri de cap, insomnie, stres și depresie și simptome gastrointestinale.

Popularitatea CAM poate reflecta o lipsă de încredere în medicina convențională, în special credința că nu va ajuta afecțiunea sau poate provoca rău. CAM este adesea folosită de pacienții cu cancer care au o boală care nu răspunde la medicamentele convenționale. În plus, poate reflecta ușurința tot mai mare de acces la informații și terapii prin internet. CAM este adesea percepută ca fiind complet sigură; Prin urmare, pacienții ar putea fi dispuși să experimenteze cu aceasta ca măsură „fără pierderi”. Multe forme de CAM sunt în mod inerent plăcute, indiferent de orice beneficiu terapeutic.

Siguranță

Nu toate terapiile CAM sunt sigure; unele sunt toxice în sine (ex. suplimentele alimentare care conțin alcaloizi de efedrină, acum interzise în SUA) iar altele sunt dăunătoare dacă sunt utilizate în combinație cu tratamentul convențional (ex. suplimentele cu usturoi care interferează cu acțiunea chimioterapiei anti-HIV). Altele au fost asociate cu efecte secundare rare, dar grave, care pot pune viața în pericol (de exemplu, perforarea intestinului de la clisme cu cafea, hiponatremie din sucul de noni).

Există, de asemenea, un potențial de rău atunci când medicina alternativă este utilizată pentru a trata afecțiuni medicale grave sau care pun viața în pericol, dacă întârzierea rezultată în căutarea unui tratament convențional compromite rezultatul clinic.

În general, totuși, siguranța relativă a majorității terapiilor CAM poate fi privită ca o caracteristică pozitivă; homeopatia este un exemplu.

Dovezi

Într-o eră în care EBM este norma, practicienii și susținătorii CAM sunt din ce în ce mai provocați să justifice aceste tratamente prin studii clinice controlate, independente, bine conduse, randomizate. În unele cazuri, acest lucru poate fi dificil (de exemplu, brațul placebo al unui studiu dublu-orb de acupunctură). În plus, se poate argumenta că diferite tipuri și standarde de dovezi, concentrându-se pe satisfacția pacientului și pe beneficiul subiectiv, mai degrabă decât pe rezultatele clinice măsurabile, pot fi mai adecvate pentru CAM. Literatura în acest domeniu este în creștere rapidă, dar, în prezent, doar o minoritate de terapii CAM sunt susținute de orice dovezi care ar fi acceptabile pentru medicina convențională. Acestea sunt în primul rând cele „cinci mari" terapii CAM: osteopatie, chiropractică, acupunctură, homeopatie și medicina pe bază de plante. Mai mult decât atât, acolo unde există astfel de dovezi pozitive, acestea sunt adesea depășite de studii negative și limitate la un mic subset de condiții clinice pentru care este utilizat tratamentul.

Regulament

Multe terapii CAM au cadre de reglementare profesionale, iar altele urmează exemplul. Cu toate acestea, pentru multe terapii CAM, nu există încă o structură stabilită de formare, certificare și acreditare, iar practica este efectiv deschisă tuturor. Împreună cu pregătirea solicitantă și dezvoltarea profesională continuă pe tot parcursul vieții care se referă la medicina convențională, aceasta constituie o barieră importantă în calea medicinei integrative.

Asistență medicală integrată

Există un impuls considerabil în spatele mișcărilor de integrare a CAM cu medicina convențională și îngrijirea sănătății la nivel de alocare a resurselor, proiectarea serviciilor, practica clinică, educație și cercetare. Aproape 50% din cabinetele generale din Marea Britanie și un număr tot mai mare de spitale oferă o anumită formă de acces la CAM. În multe părți ale Asiei, în special, acest tip de pluralism medical este norma, iar pacienții nu fac neapărat o distincție între diferitele sisteme de îngrijire a sănătății. Din punct de vedere istoric, în societățile occidentale, pacienții care folosesc ambele tipuri de terapie au experimentat adesea sfaturi și judecăți de valoare conflictuale, comunicare slabă sau absentă între practicieni și chiar ostilitate sau ridicol. Ei revin adesea la secret, un rezultat inerent nedorit și potențial periculos. Asistența medicală integrată își propune să înțeleagă și să înlăture barierele care creează astfel de dileme pentru pacienți. Acesta își propune să-i permită să-și exercite alegerea tratamentului într-un mediu deschis, caracterizat de o bună comunicare, respect și luarea în considerare cuvenită a autonomiei, eficacității și riscului.

Informații suplimentare și mulțumiri

Site-uri web

www.dh.gov.uk Departamentul de Sănătate din Regatul Unit îndrumări și politică privind confidențialitatea și consimțământul.

www.evidence.nhs.uk O resursă a Serviciului Național de Sănătate din Marea Britanie care oferă o bibliotecă de ghiduri clinice care poate fi căutată din toate sursele.

www.gmc-uk.org Consiliul Medical General al Marii Britanii. Include acces la îndrumări privind conduita profesională (Datoriile unui medic, Bună practică medicală) și îndrumări privind educația medicală, cum ar fi „Medicii de mâine".

www.nice.org.uk Institutul Național pentru Sănătate și Excelență Clinică. Include recomandări pentru tratamente bazate pe dovezi.

www.rcplondon.ac.uk Colegiul Regal al Medicilor. Include acces la un raport al grupului de lucru: Doctors in Society: Medical Professionalism in a Changing World.

www.sign.ac.uk Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Include ghiduri bazate pe dovezi pentru practica clinică.

www.who.int Organizația Mondială a Sănătății. Include informații relevante pentru sănătatea globală și diferențele în practica medicală.

Mulțumiri de cifre

Fig. 1.4 Edwards A, Elwyn G, Mulley A. Explicarea riscurilor: transformarea datelor numerice în imagini semnificative. BMJ 2002; 324:827-830, reprodus cu permisiunea BMJ Publishing Group.

S. Maxwell

Prescrierea medicamentelor este un instrument major folosit de majoritatea medicilor pentru a restabili sau a păstra sănătatea pacienților lor. Medicamentele conțin medicamente (substanțele chimice specifice cu efecte farmacologice), fie singure, fie în combinație, într-o formulare amestecată cu alte ingrediente. Efectele benefice ale medicamentelor trebuie cântărite în raport cu costul acestora și cu riscurile reacțiilor și interacțiunilor adverse medicamentoase, adesea cauzate de decizii de prescripție nejudicioase și de erori de prescriere. Medicatorul modern trebuie să facă față provocărilor reprezentate de un număr tot mai mare de medicamente și formulări disponibile și de indicații pentru prescrierea acestora, precum și de complexitatea mai mare a schemelor de tratament urmate de pacienți individuali („polifarmacia", o provocare deosebită în populația în vârstă). Scopul

acestui capitol este de a detalia principiile și practicile care stau la baza prescrierii bune (caseta 2.1).

Faceți un diagnostic

Luați în considerare factorii care influențează răspunsurile pacientului la terapie (vârsta, terapia medicamentoasă concomitentă, funcția renală și hepatică etc.)*

Stabiliți obiectivul terapeutic*

Alege abordarea terapeutică*

Alegeți medicamentul și formula sa („medicamentul")

Alegeți doza, calea și frecvența

Alegeți durata terapiei

Scrieți o rețetă fără ambiguitate (sau „comandă de medicamente")

Informați pacientul despre tratament și efectele sale probabile

Monitorizați efectele tratamentului, atât benefice, cât și dăunătoare

Revizuiți/modificați rețeta

Acești pași, în special, iau în considerare punctele de vedere ale pacientului pentru a stabili un parteneriat terapeutic.

PRINCIPII ALE FARMACOLOGIEI CLINICE

Medicii care prescriu trebuie să înțeleagă ce face medicamentul asupra organismului (farmacodinamică) și ce face organismul medicamentului (farmacocinetică) (Fig. 2.1). Deși acest capitol se concentrează pe cele mai comune medicamente, care sunt molecule sintetice mici, aceleași principii se aplică și în cazul terapiilor „biologice" din ce în ce mai numeroase (uneori prescurtate la „biologice") aflate acum în uz, care includ peptide, proteine, enzime și anticorpi monoclonali (p. 74).

Farmacodinamica

Țintele medicamentului și mecanismele de acțiune

Medicamentele moderne sunt de obicei descoperite prin screeningul compușilor pentru activitatea fie de a stimula, fie de a bloca funcția unei ținte moleculare specifice, despre care se preconizează că va avea un efect benefic într-o anumită boală (caseta 2.2). Alte medicamente au proprietăți chimice utile, dar mai puțin selective, cum ar fi chelatorii (de

exemplu, pentru tratamentul supraîncărcării cu fier sau cupru), agenții osmotici (utilizați ca diuretice în edemul cerebral) sau anestezicele generale.

concentrația „ce face corpul
unui medicament".

eu

Concentrarea la
locul de acțiune
„ceea ce face un medicament
organismului"

Monitorizare

Măsurați
efectele clinice

Fig. 2.1 Farmacocinetică și farmacodinamică.

(care modifică proprietățile biofizice ale membranelor lipidice). Următoarele caracteristici ale interacțiunii medicamentelor cu receptorii ilustrează unii dintre factorii determinanți importanți ai efectelor medicamentelor:

Afinitatea descrie tendința unui medicament de a se lega de un receptor și este legată de „potrivirea moleculară" și puterea legăturii chimice. Unele interacțiuni medicament-receptor sunt ireversibile, fie pentru că afinitatea este atât de puternică, fie pentru că medicamentul modifică structura țintei sale moleculare.

Selectivitatea descrie tendința ca un medicament de a se lega de o țintă mai degrabă decât de alta. Selectivitatea este un termen relativ, care nu trebuie confundat cu specificitatea absolută. Este obișnuit ca medicamentele care vizează un anumit subtip de receptor să prezinte un anumit efect asupra altor subtipuri. De exemplu, adrenoceptorii Ş pot fi subtipați pe baza răspunsului lor la agonistul endogen noradrenalina (norepinefrina): concentrația de noradrenalina necesară pentru a provoca bronhodilatație (prin intermediul adrenoceptorilor Ş2) este de zece ori mai mare decât

care trebuia să provoace tahicardie (prin Ş1-adrenoceptori). Blocantele Ş „cardioselective" au efecte antianginoase asupra inimii (Ş1), dar pot provoca totuși bronhospasm la nivelul plămânului (Ş2) și sunt contraindicate pacienților astmatici.

Agoniştii se leagă de un receptor pentru a produce o schimbare conformaţională care este cuplată cu un răspuns biologic. Pe măsură ce crește concentrația de agonist, crește proporţia de receptori ocupaţi şi, prin urmare, efectul biologic. Agoniştii parţiali activează receptorul, dar nu pot produce un efect de semnalizare maxim echivalent cu cel al unui agonist complet chiar şi atunci când toţi receptorii disponibili sunt ocupaţi.

Antagoniștii se leagă de un receptor, dar nu produc schimbarea conformațională care inițiază un semnal intracelular. Un antagonist competitiv concurează cu liganzii endogeni pentru a ocupa locurile de legare la receptor, antagonismul rezultat depinzând de afinitățile și concentrațiile relative ale medicamentului și ligandului. Necompetitiv

2.2 Exemple de molecule țintă pentru medicamente

Fig. 2.2 Curba doză-răspuns. Curba verde reprezintă efectul benefic al medicamentului. Răspunsul maxim pe curbă este Emax, iar doza (sau concentrația) care produce jumătate din această valoare (Emax/2) este ED50 (sau EC50). Curba roșie ilustrează relația doză-răspuns pentru cel mai important efect advers al acestui medicament. Acest lucru se întâmplă la doze mult mai mari; raportul dintre ED50 pentru efectul advers și cel pentru efectul benefic este „indicele terapeutic", care indică cât de multă marjă există pentru prescriptori atunci când aleg o doză care va oferi efecte benefice fără a provoca și acest efect advers. Efectele adverse care apar la doze peste intervalul terapeutic (zona galbenă) sunt denumite în mod normal „efecte toxice", în timp ce cele care apar în intervalul terapeutic sunt „efecte secundare", iar cele sub acesta sunt „efecte de hipersensibilitate".

antagoniştii inhibă efectul unui agonist prin alte mecanisme decât competiţia directă pentru legarea receptorului cu agonistul (de exemplu, prin afectarea semnalizării post-receptor).

Relații doză-răspuns

Graficul logaritmului dozei de medicament în funcție de răspunsul la medicament produce de obicei o curbă doză-răspuns sigmoidală (Fig. 2.2). Creșterile progresive ale dozei de medicament (care pentru majoritatea medicamentelor este proporțională cu concentrația plasmatică a medicamentului) produc răspuns în creștere, dar numai într-un interval relativ îngust de doză; creșterile suplimentare ale dozei dincolo de acest interval produc un efect suplimentar mic. Următoarele caracteristici ale răspunsului la medicamente sunt utile în compararea diferitelor medicamente:

• Eficacitatea descrie măsura în care un medicament poate produce un răspuns specific țintei atunci când toți receptorii sau locurile de legare disponibili sunt ocupați (adică Emax pe curba doză-răspuns). Un agonist complet poate produce răspunsul maxim de care este capabil receptorul, în timp ce un agonist parțial la același receptor va avea o eficacitate mai scăzută. Eficacitatea terapeutică descrie efectul medicamentului asupra unui obiectiv biologic dorit și poate fi utilizată pentru a compara medicamentele care acționează prin diferite mecanisme farmacologice (de exemplu, diureticele de ansă induc o diureză mai mare decât diureticele tiazidice și, prin urmare, au o eficacitate terapeutică mai mare).

• Potența descrie cantitatea de medicament necesară pentru un răspuns dat. Medicamentele mai puternice produc efecte biologice la doze mai mici, deci au un ED50 mai mic. Un medicament mai puțin puternic poate avea totuși o eficacitate echivalentă dacă este administrat în doze mai mari.

Relația doză-răspuns variază între pacienți din cauza variațiilor multor determinanți ai farmacocineticii și farmacodinamicii. În practica clinică, prescriptorul nu poate construi o curbă doză-răspuns pentru fiecare pacient în parte. Prin urmare, majoritatea

medicamentelor sunt autorizate pentru utilizare într-un interval recomandat de doze care se așteaptă să ajungă aproape de vârful curbei doză-răspuns pentru majoritatea pacienților. Cu toate acestea, uneori este posibil să se obțină eficacitatea terapeutică dorită la doze la capătul inferior sau chiar sub intervalul recomandat.

Indicele terapeutic

Efectele adverse ale medicamentelor sunt adesea legate de doză într-un mod similar cu efectele benefice, deși curba doză-răspuns pentru aceste efecte adverse este în mod normal deplasată spre dreapta (vezi Fig. 2.2). Raportul dintre ED50 pentru eficacitatea terapeutică și pentru un efect advers major este cunoscut sub numele de „indice terapeutic”. În realitate, medicamentele au multiple efecte adverse potențiale, dar conceptul de index terapeutic este de obicei rezervat celor care necesită reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Pentru majoritatea medicamentelor, indicele terapeutic este mai mare de 100, dar există câteva excepții notabile cu indici terapeutici mai mici de 10 (de exemplu, digoxină, warfarină, insulină, fenitoină, opioide). The

Efecte de desensibilizare și sevraj

Desensibilizarea se referă la situația obișnuită în care răspunsul biologic la un medicament se diminuează atunci când acesta este administrat continuu sau repetat. Este posibil să se restabilească răspunsul prin creșterea dozei de medicament, dar, în unele cazuri, țesuturile pot deveni complet refractare la efectul său.

Tahifilaxia descrie desensibilizarea care apare foarte rapid, uneori cu doza inițială. Această pierdere rapidă a răspunsului implică epuizarea substanțelor chimice care pot fi necesare pentru acțiunile farmacologice ale medicamentului (de exemplu, un neurotransmițător stocat eliberat de la un terminal nervos) sau fosforilarea receptorului.

Toleranța descrie o pierdere mai treptată a răspunsului la un medicament care are loc în zile sau săptămâni. Această modificare mai lentă implică modificări ale numărului de receptori sau dezvoltarea unor modificări fiziologice contrareglatoare care compensează acțiunile medicamentului (de exemplu, acumularea de sare și apă ca răspuns la terapia vasodilatatoare).

Rezistența la medicamente este un termen rezervat în mod normal pentru a descrie pierderea eficacității unui medicament antimicrobian (p. 151) sau chimioterapie pentru cancer.

În plus față de aceste cauze farmacodinamice de desensibilizare, răspunsul redus poate fi consecința unei concentrații mai mici de medicament în plasmă și țesut, ca urmare a farmacocineticii modificate (vezi mai jos).

Atunci când medicamentele induc modificări chimice, hormonale și fiziologice care le compensează acțiunile, întreruperea administrării poate permite acestor modificări să provoace efecte de sevraj de „recuperare" (caseta 2.3).

Farmacocinetica

Înțelegerea „ce face corpul medicamentului" (Fig. 2.3) este extrem de importantă pentru medici, deoarece aceasta formează baza pe care sunt alese calea optimă de administrare și regimul de dozare și explică majoritatea variațiilor interindividuale în răspunsul la terapia medicamentoasă.

Absorbția medicamentului și căile de administrare

Absorbția este procesul prin care moleculele medicamentului au acces la fluxul sanguin. Viteza și gradul de absorbție a medicamentului depind de calea de administrare (vezi Fig. 2.3).

Administrare enterala

Aceste căi implică administrarea prin tractul gastrointestinal:

Oral. Aceasta este cea mai comună cale de administrare, deoarece este simplă, convenabilă și ușor utilizată de către pacienți pentru a-și auto-administra medicamentele. Absorbția după o doză orală este un proces complex care depinde de înghițirea medicamentului, de supraviețuirea expunerii la acid gastric, de evitarea legării inacceptabile de alimente, de absorbția prin mucoasa intestinului subțire în sistemul venos portal și de supraviețuirea metabolismului de către peretele intestinal sau enzimele hepatice („metabolismul de prim pasaj"). În consecință, absorbția este adesea incompletă după administrarea orală. Termenul „biodisponibilitate" descrie proporția de doză care ajunge intactă în circulația sistemică.

Bucal, intranazal și sublingual (SL). Aceste căi au avantajul de a permite absorbția rapidă în circulația sistemică fără incertitudinile asociate cu administrarea orală (de exemplu, nitrați organici pentru angina pectorală, triptani pentru migrenă, analgezice opioide).

Rectal (PR). Mucoasa rectală este folosită ocazional ca loc de administrare a medicamentului atunci când calea orală este compromisă din cauza greaței și vărsăturilor sau a inconștienței (de exemplu, diazepam în status epilepticus).

Administrare parenterală

Aceste căi evită absorbția prin tractul gastrointestinal și metabolismul de prim pasaj în ficat:

intravenos (IV). Calea IV permite tuturor dozei să intre în circulația sistemică în mod fiabil, fără nicio îngrijorare cu privire la absorbție sau metabolismul de primă trecere (adică, doza este 100% biodisponibilă) și atinge rapid o concentrație plasmatică mare. Este ideal pentru pacienții foarte bolnavi când un efect rapid și sigur este critic pentru rezultat (de exemplu, benzilpenicilina pentru meningita meningococică).

Intramuscular (IM). Administrarea IM este mai ușor de realizat decât calea IV (de exemplu adrenalină (epinefrină) pentru anafilaxia acută), dar absorbția este mai puțin previzibilă și depinde de mușchi.

fluxul sanguin.

Subcutanat (SC). Calea SC este ideală pentru medicamentele care trebuie administrate parenteral din cauza biodisponibilității orale scăzute, sunt bine absorbite din grăsimea subcutanată și, în mod ideal, ar putea fi injectate chiar de pacienți (de exemplu, insulină, heparină).

Transdermic. Un plasture transdermic poate permite unui medicament să fie absorbit prin piele și în circulație (de exemplu, estrogeni, testosteron, nicotină, nitrați).

Alte căi de administrare

Aplicarea locală a unui medicament implică administrarea directă la locul de acțiune (de exemplu piele, ochi, ureche). Acest lucru are avantajul de a obține o concentrație suficientă în acest loc, minimizând în același timp expunerea sistemică și riscul de efecte adverse în altă parte.

Administrarea prin inhalare (INH) permite ca medicamentele să fie livrate direct către o țintă din arborele respirator, de obicei căile respiratorii mici (de exemplu, salbutamol,

beclometazonă). Cu toate acestea, o proporție semnificativă din doza inhalată poate fi absorbită din plămân sau este înghițită și poate ajunge în circulația sistemică. Cel mai comun mod de administrare este inhalatorul cu doză măsurată, dar succesul acestuia depinde de un anumit grad de dexteritate manuală și de sincronizare (vezi Fig. 19.23, p. 670). Pacienții cărora le sunt dificile pot folosi un dispozitiv „distanțier" pentru a îmbunătăți administrarea medicamentelor. Un mod special de administrare prin inhalare este printr-o soluție nebulizată creată prin utilizarea oxigenului sub presiune sau a aerului pentru a sparge soluțiile și suspensiile în mici picături de aerosoli care pot fi inhalate direct din muștiucul dispozitivului.

Distribuția medicamentelor

Distribuția este procesul prin care moleculele de medicament se transferă în și din fluxul sanguin. Acest lucru este influențat de dimensiunea moleculară a medicamentului și de solubilitatea lipidică a medicamentului, de măsura în care se leagă de proteinele din plasmă, de susceptibilitatea sa la transportatorii de medicamente exprimați pe suprafețele celulare și de legarea sa de ținta sa moleculară și de alte proteine celulare (care pot fi ireversibile). Majoritatea medicamentelor difuzează pasiv de-a lungul pereților capilarului pe un gradient de concentrație în lichidul interstițial până când concentrația moleculelor de medicament libere în lichidul interstițial este egală cu cea din plasmă. Pe măsură ce moleculele de medicament din sânge sunt îndepărtate prin metabolism sau excreție, concentrația

plasmatică scade și moleculele de medicament difuzează înapoi din compartimentul de țesut în sânge și, în cele din urmă, toate vor fi eliminate. Rețineți că această mișcare inversă a medicamentului departe de țesuturi va fi prevenită dacă dozele suplimentare de medicament sunt administrate și absorbite în plasmă.

Volumul de distribuție

Volumul aparent de distribuție (V d) este volumul în care un medicament pare să se fi distribuit după injectarea intravenoasă. Se calculează din ecuație

Vd = D/Co

unde D este cantitatea de medicament administrată și C0 este concentrația plasmatică inițială (Fig. 2.4A). Medicamentele care se leagă foarte mult de proteinele plasmatice pot avea un Vd sub 10 L (ex. warfarină, aspirina), în timp ce cele care difuzează în lichidul interstițial, dar nu intră în celule deoarece au liposolubilitate scăzută pot avea un Vd între 10 și 30 L (de exemplu gentamicina, amoxicilină). Este un volum „aparent" deoarece acele medicamente care sunt liposolubile și foarte legate de țesut pot avea un Vd mai mare de 100 L (de exemplu, digoxină, amitriptilină). Medicamentele cu un Vd mai mare sunt eliminate mai lent din organism.

Eliminarea drogurilor

Metabolismul medicamentelor

Metabolismul este procesul prin care medicamentele sunt modificate chimic de la o formă solubilă în lipide adecvată pentru absorbție și distribuție la o formă mai solubilă în apă care este necesară pentru excreție. Unele medicamente, cunoscute sub denumirea de „pro-medicamente", sunt inactive în forma în care sunt administrate, dar sunt transformate într-un metabolit activ in vivo.

Metabolismul de fază I implică oxidarea, reducerea sau hidroliza pentru a face moleculele medicamentului adecvate pentru reacțiile de fază II sau pentru excreție. Oxidarea este cea mai comună formă de reacție de fază I și implică în principal membrii familiei citocromului P450 de enzime legate de membrană din reticulul endoplasmatic al hepatocitelor.

Metabolismul de fază II implică combinarea metaboliților de fază I cu un substrat endogen pentru a forma un conjugat inactiv care este mult mai solubil în apă. Reacțiile includ glucuronidarea, sulfatarea, acetilarea sau metilarea și conjugarea cu glutation. Acest lucru este necesar pentru a permite excreția renală, deoarece metaboliții solubili în lipide vor difuza pur și simplu înapoi în organism după filtrarea glomerulară (p. 430).

Excreția de droguri

Excreția este procesul prin care medicamentele și metaboliții lor sunt îndepărtați din organism.

Excreția renală este calea obișnuită de eliminare pentru medicamentele sau metaboliții acestora care au greutate moleculară mică și suficient de solubile în apă pentru a evita reabsorbția din tubul renal. Medicamentele legate de proteinele plasmatice nu sunt filtrate de glomeruli. pH-ul urinei este mai acid decât cel al plasmei, astfel încât unele medicamente (de exemplu salicilații) devin neionizate și tind să fie reabsorbite. Alcalinizarea urinei poate grăbi excreția (de exemplu, după o supradoză de salicilat). Pentru unele medicamente, secreția activă în lumenul tubului proximal, mai degrabă decât filtrarea glomerulară, este mecanismul predominant de excreție (de exemplu metotrexat, penicilină).

Excreția fecală este calea predominantă de eliminare pentru medicamentele cu greutate moleculară mare, inclusiv pentru cele care sunt excretate în bilă după conjugarea cu glucuronid în ficat și pentru orice medicamente care nu sunt absorbite după administrarea enterală. Moleculele de medicament sau metabolit care sunt excretate în bilă pătrund în intestinul subțire, unde pot, dacă sunt suficient de liposolubile, să fie reabsorbite prin peretele intestinal și să revină în ficat prin vena portă (vezi Fig. 2.3). Această reciclare între ficat, bilă, intestin și vena portă este cunoscută sub denumirea de „circulație enterohepatică" și poate prelungi semnificativ rezidența medicamentelor în organism.

Cinetica eliminării

Eliminarea netă a medicamentului din circulație rezultă dintr-o combinație de metabolizare și excreție a medicamentului și este de obicei descrisă ca „clearance", adică volumul de plasmă care este complet curățat de medicament pe unitatea de timp.

Pentru majoritatea medicamentelor, eliminarea este un proces de mare capacitate care nu devine saturat, chiar și la doze mari. Prin urmare, rata de eliminare este direct proporțională cu concentrația medicamentului din cauza „legii acțiunii în masă", prin care concentrațiile mai mari ale medicamentului vor conduce la reacții metabolice mai rapide și vor susține rate mai mari de filtrare renală. Acest lucru are ca rezultat o cinetică „de ordinul întâi", când o fracțiune constantă a medicamentului rămas în circulație este eliminată într-un timp dat și scăderea concentrației în timp este exponențială (vezi Fig. 2.4A). Această eliminare poate fi descrisă prin timpul de înjumătățire al medicamentului (t1/2), adică timpul necesar până la înjumătățirea concentrației plasmatice a medicamentului, care rămâne constant pe toată perioada eliminării medicamentului. Semnificația acestui fenomen pentru medicii prescriptori este că efectul creșterii dozelor asupra concentrației plasmatice este previzibil - o doză dublată duce la o concentrație dublată în toate momentele de timp.

Gama terapeutică

Subterapeutic

| ti/2=30 ore | |Interval între doze = 24 ore|

2 3 4

Timp (zile)

Fig. 2.4 Concentrațiile medicamentului în plasmă după dozarea unică și multiplă a medicamentului. [A] În acest exemplu de cinetică de ordinul întâi după o singură doză intravenoasă, perioada de timp necesară pentru ca concentrația plasmatică a medicamentului să se înjumătățește (timp de înjumătățire, t1/2) rămâne constantă pe tot parcursul procesului de eliminare. [B] După doze multiple, concentrația plasmatică a medicamentului crește dacă fiecare doză este administrată înainte ca doza anterioară să fie complet eliminată. În acest exemplu, timpul de înjumătățire al medicamentului este de 30 de ore, astfel încât, odată cu doza zilnică de vârf, concentrațiile medii și minime cresc în mod constant pe măsură ce medicamentul se acumulează în organism (linia neagră). Starea de echilibru este atinsă după aproximativ 5 timpi de înjumătățire, când rata de eliminare (produsul concentrației și clearance-ului) este egală cu viteza de absorbție a medicamentului (produsul ratei de administrare și al biodisponibilității). Timpul lung de înjumătățire din acest exemplu înseamnă că este nevoie de 6 zile pentru ca starea de echilibru să fie atinsă și, în cea mai mare parte a primelor 3 zile de tratament, concentrațiile plasmatice ale medicamentului sunt sub intervalul terapeutic (zonă nuanțată în galben). Această problemă poate fi depășită dacă se utilizează o doză de încărcare mai mare (linia roșie) pentru a obține mai rapid concentrațiile de medicament la starea de echilibru.

Pentru câteva medicamente de uz obișnuit (de exemplu, fenitoină, alcool), capacitatea de eliminare este depășită (saturată) în intervalul de doză uzual. Aceasta se numește cinetică „de ordinul zero”. Semnificația sa pentru prescriptori este că, dacă rata de administrare depășește rata maximă de eliminare, medicamentul se va acumula progresiv, ducând la o toxicitate gravă.

Regimuri de doze repetate

Scopul terapiei este de obicei menținerea concentrațiilor medicamentului în intervalul terapeutic (vezi Fig. 2.2) timp de mai multe zile (de exemplu, antibiotice) sau chiar luni sau ani (de exemplu, antihipertensive, medicamente hipolipemiante, terapia de substituție cu hormoni tiroidieni). Acest obiectiv este rareori atins cu doze unice, astfel încât medicii prescriptori trebuie să planifice un regim de doze repetate. Aceasta implică alegerea mărimii fiecărei doze individuale și a frecvenței de administrare a dozei.

După cum este ilustrat în Figura 2.4B, timpul necesar pentru a atinge concentrațiile medicamentului în intervalul terapeutic depinde de timpul de înjumătățire al medicamentului. De obicei, cu dozele administrate regulat, este nevoie de aproximativ 5 timpi de înjumătățire pentru a ajunge la o „stare de echilibru” în care rata de eliminare a medicamentului este egală cu rata de administrare a medicamentului. Acest lucru se aplică la începerea unor noi medicamente și la ajustarea dozelor de medicamente curente. Cu

selecția corespunzătoare a dozei, concentrațiile medicamentului la starea de echilibru vor fi menținute în intervalul terapeutic. Acest lucru este important pentru medici, deoarece înseamnă că efectele unei noi prescripții, sau ale titrarii dozei, pentru un medicament cu un timp de înjumătățire lung (de exemplu, digoxină - 36 de ore) pot să nu fie cunoscute timp de câteva zile. În schimb, medicamentele cu un timp de înjumătățire foarte scurt (de exemplu, dobutamina - 2 minute) trebuie administrate continuu prin perfuzie, dar ating o nouă stare de echilibru în câteva minute.

Pentru medicamentele cu un timp de înjumătățire lung, dacă este inacceptabil să așteptați 5 timpi de înjumătățire până când se mențin concentrațiile în intervalul terapeutic, atunci se poate administra o „doză de încărcare" inițială care este mult mai mare decât doza de întreținere și echivalentă cu cantitatea de medicament necesară în organism la starea de echilibru. Se realizează astfel o concentrație plasmatică maximă apropiată de concentrația de platou, care poate fi apoi menținută prin doze succesive de întreținere.

„Starea de echilibru" implică de fapt fluctuații ale concentrațiilor medicamentului, cu vârfuri imediat după administrare urmate de minime chiar înainte de următoarea administrare. Producătorii de medicamente recomandă regimuri de dozare care prevăd că, pentru majoritatea pacienților, aceste oscilații au ca rezultat depresuriri în intervalul terapeutic și vârfuri care nu sunt suficient de mari pentru a provoca efecte adverse. Intervalul optim de dozare este un compromis între comoditatea pentru pacient și un nivel constant de expunere la medicament. Administrarea mai frecventă (de exemplu 25 mg de 4 ori pe zi) realizează un profil de concentrație plasmatică mai uniform decât 100 mg o dată pe zi, dar este mult mai dificil de susținut de către pacienți. O soluție la această nevoie de compromis în frecvența de dozare pentru medicamentele cu timpi de înjumătățire mai mic de 24 de ore este utilizarea formulărilor cu „eliberare modificată". Acestea permit ca medicamentele să fie absorbite mai lent din tractul gastrointestinal și reduc oscilația profilului de concentrație plasmatică a medicamentului, ceea ce este deosebit de important pentru medicamentele cu un indice terapeutic scăzut (de exemplu, levodopa).

Variația interindividuală a răspunsurilor la medicamente

Medicii care prescriu medicamente au numeroase surse de îndrumare cu privire la modul de utilizare adecvat a medicamentelor (de exemplu, doză, cale, frecvență, durată) pentru multe afecțiuni. Cu toate acestea, acest sfat se bazează pe date medii doză-răspuns derivate din observații la mulți indivizi. Atunci când se aplică aceste informații unui pacient individual, medicii prescriptori

Metabolismul medicamentelor este scăzut la făt și nou-născut, poate fi îmbunătățit la copiii mici și devine mai puțin eficient odată cu înaintarea în vârstă

Excreția medicamentului scade odată cu scăderea funcției renale legată de vârstă

Sex

Femeile au o proporție mai mare de grăsime corporală decât bărbații, crescând volumul de distribuție și timpul de înjumătățire al medicamentelor liposolubile

Greutatea corporală

Obezitatea crește volumul de distribuție și timpul de înjumătățire al medicamentelor liposolubile

Pacienții cu masă corporală slabă mai mare au compartimente corporale mai mari în care sunt distribuite medicamentele și pot necesita doze mai mari

Funcția ficatului

Metabolismul majorității medicamentelor depinde de mai multe enzime ale citocromului P450 care sunt afectate la pacienții cu boală hepatică avansată.

Hipoalbuminemia influențează distribuția medicamentelor care sunt puternic legate de proteine

Funcția rinichilor

Boala renală și declinul funcției renale odată cu îmbătrânirea pot duce la acumularea de medicamente

Funcția gastrointestinală

Absorbția intestinală subțire a medicamentelor orale poate fi întârziată de motilitatea gastrică redusă

Capacitatea de absorbție a mucoasei intestinale poate fi redusă în boală (de exemplu boala Crohn, boala celiacă) sau după rezecția chirurgicală

Mâncare

Alimentele din stomac întârzie golirea gastrică și reduce rata (dar nu de obicei gradul) de absorbție a medicamentelor

Unii constituenți ai alimentelor se leagă de anumite medicamente și împiedică absorbția acestora

Fumat

Gudronul din tutun stimulează oxidarea anumitor medicamente

Alcool

Consumul regulat de alcool stimulează sinteza enzimelor hepatice, în timp ce consumul excesiv de alcool poate inhiba temporar metabolismul drogurilor

Droguri

• Interacțiunile medicament-medicament cauzează variații marcate în farmacocinetică (vezi Caseta 2.11, p. 28)

trebuie să țină seama de variabilitatea inter-individuală ca răspuns. O parte din această variabilitate este previzibilă și medicii buni sunt capabili să o anticipeze și să își ajusteze prescripțiile în consecință pentru a maximiza șansele de beneficiu și pentru a minimiza daunele. Variația inter-individuală a răspunsurilor impune, de asemenea, ca efectele tratamentului să fie monitorizate (p. 39).

O anumită variație inter-individuală a răspunsului la medicament este explicată de diferențele de farmacodinamică. De exemplu, natriureza benefică produsă de furosemidul diuretic de ansă este adesea redusă semnificativ la o doză dată la pacienții cu insuficiență renală, în timp ce confuzia cauzată de analgezicele opioide este mai probabilă la vârstnici. Cu toate acestea, diferențele de farmacocinetică explică mai frecvent răspunsurile diferite ale medicamentului. Exemple de factori care influențează absorbția, metabolismul și excreția medicamentelor sunt prezentate în Caseta 2.4.

Se speră că o proporție semnificativă a variației interindividuale a răspunsurilor la medicamente poate fi explicată prin studierea diferențelor genetice în gene individuale („farmacogenetică") (caseta 2.5) sau a efectelor mai multor variante de gene („farmacogenomică"). Scopul este de a identifica acei pacienți cel mai probabil să beneficieze de tratamente specifice și pe cei mai susceptibili la efecte adverse. În acest fel, ar putea fi posibilă selectarea medicamentelor și a regimurilor de dozare pentru fiecare pacient în parte, pentru a maximiza raportul beneficiu-risc („medicament personalizat").

REZULTATE ADVERSE ALE TERAPIEI MEDICAMENTE

Decizia de a prescrie un medicament implică întotdeauna o judecată a echilibrului dintre beneficiile terapeutice și riscul unui rezultat advers. Atât medicii prescriptori, cât și pacienții tind să fie mai concentrați pe primul, dar o decizie cu adevărat informată necesită luarea în considerare a ambelor.

Reacții adverse la medicamente

Câteva definiții importante pentru efectele adverse ale medicamentelor sunt:

Eveniment advers. Un eveniment dăunător care are loc în timp ce un pacient ia un medicament, indiferent dacă medicamentul este suspectat că ar fi cauza.

Reacție adversă la medicament (ADR). O reacție nedorită sau dăunătoare care se manifestă în urma administrării unui medicament sau a unei combinații de medicamente în condiții normale de utilizare și care este suspectată a fi legată de medicament. Un ADR va necesita, de obicei, întreruperea medicamentului sau reducerea dozei.

Efect secundar. Orice efect cauzat de un medicament, altul decât efectul terapeutic dorit, fie că este benefic, neutru sau dăunător. Termenul „efect secundar" este adesea folosit în mod

interschimbabil cu „ADR”, deși primul implică de obicei un efect mai puțin dăunător, previzibil și poate să nu necesite întreruperea terapiei (de exemplu edem de gleznă cu vasodilatatoare).

Toxicitatea medicamentului. Efecte adverse ale unui medicament care apar deoarece doza sau concentrația plasmatică a crescut peste intervalul terapeutic, fie neintenționat, fie intenționat (supradozaj de medicament, vezi Fig. 2.2, p. 19).

Abuzul de droguri. Utilizarea abuzivă a medicamentelor recreative sau terapeutice care poate duce la dependență sau dependență, leziuni fiziologice grave (cum ar fi afectarea ficatului), vătămări psihologice (modele de comportament anormale, halucinații, pierderi de memorie) sau moarte (p. 240).

Prevalența reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt o cauză comună de îmbolnăvire, reprezentând în Regatul Unit (Marea Britanie) aproximativ 3% din consultațiile în asistența primară și 7% din cele de urgență.

internările în spital și afectând aproximativ 15% dintre pacienții internați. Multe prezentări de „boală” sunt în cele din urmă atribuite reacțiilor adverse, subliniind importanța luării întotdeauna a unui istoric atent al medicamentului (Caseta 2.6). Factorii care determină creșterea prevalenței reacțiilor adverse sunt vârsta în creștere a pacienților, polifarmacia (risc mai mare de interacțiuni medicamentoase), creșterea disponibilității medicamentelor fără prescripție medicală, creșterea utilizării medicamentelor pe bază de plante sau a medicamentelor tradiționale și creșterea numărului de medicamente disponibile prin internet. Factorii de risc pentru reacții adverse sunt prezentați în caseta 2.7.

Reacțiile adverse sunt importante deoarece reduc calitatea vieții pacienților, reduc aderarea la tratamente benefice și, prin urmare, eficacitatea acestora, provoacă confuzie în diagnostic, subminează încrederea pacienților în profesioniștii lor din domeniul sănătății și consumă resurse de îngrijire a sănătății.

Analiza retrospectivă a reacțiilor adverse a arătat că mai mult de jumătate ar fi putut fi evitate dacă medicul ar fi avut mai multă grijă în a anticipa riscurile potențiale ale terapiei medicamentoase. În fiecare an, în Regatul Unit, numai utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) reprezintă 65 000 de internări de urgență, 12 000 de episoade de sângerare gastrointestinală și 2 000 de decese. În multe cazuri, pacienții prezentau un risc crescut din cauza vârstei lor, a medicamentelor care interacționează (de exemplu, aspirina, warfarină) sau a antecedentelor de boală de ulcer peptic. Medicamentele care cauzează în mod obișnuit reacții adverse adverse sunt enumerate în Caseta 2.8.

În mod ideal, medicii prescriptori și pacienții lor doresc să cunoască frecvența cu care apar reacții adverse pentru un anumit medicament. Deși acest lucru poate fi bine caracterizat pentru reacțiile adverse mai frecvente observate în studiile clinice, este mai puțin clar pentru reacțiile adverse rare raportate când nu se cunoaște numărul total de reacții și de

pacienți expuși. Cuvintele folosite pentru a descrie frecvența pot fi interpretate greșit de către pacienți, dar semnificațiile larg acceptate includ: foarte frecvente (10% sau mai mult), frecvente (1-10%), mai puțin frecvente (0,1-1%), rare (0,01-0,1%) și foarte rare (0,01% sau mai puțin).

Clasificarea ADR

Reacțiile adverse au fost în mod tradițional clasificate în două grupe majore:

• ADR de tip A („augmentat"). Acestea sunt previzibile din efectele farmacodinamice cunoscute ale medicamentului și sunt dependente de doză, frecvente (depistate la începutul dezvoltării medicamentului) și, de obicei, ușoare.

Informații de la pacient (sau îngrijitor)

Folosiți un limbaj pe care pacienții îl vor înțelege (de exemplu, „medicamente" mai degrabă decât „droguri", care pot fi confundate cu droguri de abuz) în timp ce colectați următoarele informații:

Medicamente prescrise curent, inclusiv formulări (de exemplu, comprimate cu eliberare modificată), doze, căi de administrare, frecvență și momentul, durata tratamentului

Alte medicamente care sunt adesea uitate (de exemplu, medicamente fără prescripție medicală, remedii pe bază de plante, vitamine)

Medicamentele care au fost luate în trecutul recent și motivele pentru care le-au oprit

Reacții anterioare de hipersensibilitate la medicamente, natura lor și evoluția în timp (de exemplu erupție cutanată, anafilaxie)

Reacții adverse adverse anterioare, natura lor și evoluția în timp (de exemplu, dureri musculare cu simvastatină)

Respectarea terapiei (de exemplu, „vă luați medicamentele în mod regulat?")

Informații din fișele medicale ale medicului generalist și/sau farmacistul

Lista actualizată a medicamentelor

ADR anterioare

Datele ultimei comandă pentru fiecare medicament

Controlul medicamentelor

• Medicamentele și recipientele lor (de exemplu, blistere, sticle, flacoane) trebuie inspectate pentru denumirea, doza și numărul de forme de dozare luate de la eliberare.

(ADR = reacție adversă la medicament)

Factorii pacientului

Vârsta în vârstă (de exemplu, rezervă fiziologică scăzută)

Sex (de exemplu tuse indusă de inhibitori ECA la femei)

Polifarmacie (de exemplu, interacțiuni medicamentoase)

Predispoziție genetică (vezi caseta 2.5)

Hipersensibilitate/alergie (de exemplu, antibiotice p-lactamice)

Boli care modifică farmacocinetica (de exemplu, insuficiență hepatică sau renală) sau răspunsurile farmacodinamice (de exemplu instabilitatea vezicii urinare)

Probleme de aderență (de exemplu, tulburări cognitive)

Factori de droguri

Curba doză-răspuns abruptă (de exemplu, insulină)

Index terapeutic scăzut (de exemplu, digoxină, medicamente citotoxice)

Factorii prescriptori

Înțelegerea inadecvată a principiilor farmacologiei clinice

Cunoștințe inadecvate despre medicamentul prescris

Instrucțiuni și avertismente inadecvate furnizate pacienților

Aranjamente inadecvate de monitorizare planificate

Exemplele includ constipația cauzată de opioide, hipotensiunea cauzată de antihipertensive și deshidratarea cauzată de diuretice.

• ADR de tip B („bizare"). Acestea nu sunt previzibile, nu sunt în mod evident dependente de doză în intervalul terapeutic și sunt rare (rămân nedescoperite până când medicamentul este comercializat) și adesea severe. Pacienții care prezintă reacții de tip B sunt în general

(hipokaliemie, hiponatremie) Hipotensiune arterială

Insuficiență renală

„hiper-susceptibil” din cauza unor factori imunologici sau genetici imprevizibili (de exemplu, anafilaxie cauzată de penicilină, neuropatie periferică cauzată de izoniazidă la acetilatorii slabi).

Această clasificare simplă are deficiențe și o clasificare mai detaliată bazată pe doză (vezi Fig. 2.2, p. 19), timp și susceptibilitate (DoTS) este acum utilizată de cei care analizează ADR mai în profunzime (caseta 2.9). Clasificarea AB poate fi extinsă ca o amintire a altor tipuri de ADR:

Reacții adverse de tip C („cronice/continue”). Acestea apar numai după expunerea continuă prelungită la un medicament. Exemplele includ osteoporoza cauzată de corticosteroizi, retinopatia cauzată de clorochină și diskinezia tardivă cauzată de fenotiazine.

ADR de tip D („întârziate”). Acestea sunt amânate până la mult timp după expunerea la medicamente, ceea ce face diagnosticul dificil. Exemplele includ afecțiunile maligne care pot apărea după tratamentul imunosupresor după transplant (de exemplu azatioprină, tacrolimus) și cancerul vaginal care apare la mulți ani după expunerea la dietilstilboestrol.

• RE de tip E („încheierea tratamentului”). Acestea apar după retragerea bruscă a drogurilor (vezi Caseta 2.3, p. 20).

Un teratogen este un medicament cu potențialul de a afecta dezvoltarea fătului în primele 10 săptămâni de viață intrauterină (de exemplu, fenitoină, warfarină). Dezastrul de talidomidă de la începutul anilor 1960 a evidențiat riscul de teratogenitate și a condus la testarea obligatorie a tuturor medicamentelor noi. Defectele congenitale la un sugar viu sau la un făt avortat ar trebui să conducă la suspiciunea unei reacții adverse adverse și la o explorare atentă a expunerii la medicamente (inclusiv auto-medicație și remedii pe bază de plante).

Detectarea reacțiilor adverse

- farmacovigilență

Reacțiile adverse de tip A devin evidente la începutul dezvoltării unui nou medicament. Cu toate acestea, în momentul în care un nou medicament este autorizat și lansat pe o posibilă piață mondială, este posibil ca sute de pacienți, mai degrabă decât mii, să fi fost expuși la acesta, astfel încât reacțiile adverse de tip B mai rare, dar potențial grave, pot rămâne nedescoperite. Farmacovigilența este procesul de detectare („generare de semnal”) și de evaluare a reacțiilor adverse pentru a ajuta medicii prescriptori și pacienții să fie mai bine informați cu privire la riscurile terapiei medicamentoase. Agențiile de reglementare a medicamentelor pot răspunde la aceste informații punând restricții asupra indicațiilor

autorizate, reducând intervalul de doze recomandate, adăugând avertismente și precauții speciale pentru prescriptori în literatura de specialitate, scriind tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății sau retrăgând produsul de pe piață.

Sistemele de raportare voluntară permit profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților să raporteze reacții adverse suspectate autorităților de reglementare. Un bun exemplu este schema „Cartonaș galben" care a fost instituită în Regatul Unit ca răspuns la tragedia talidomidei. Rapoartele sunt analizate pentru a evalua probabilitatea ca acestea să reprezinte un ADR adevărat (caseta 2.10). Deși raportarea voluntară este un sistem de avertizare timpurie care funcționează în mod continuu și eficient pentru RAM rare nerecunoscute anterior, punctele sale slabe includ rate scăzute de raportare (doar 3% din toate RAM și 10% din RAM grave sunt raportate vreodată), incapacitatea de a cuantifica riscul (deoarece raportul dintre RAM și prescripții este necunoscut) și influența riscului de raportare asupra riscului de prescripție. imediat după publicitatea despre potențialele reacții adverse).

Abordările mai sistematice ale colectării de informații despre reacții adverse includ „monitorizarea evenimentelor de prescripție", în care unui eșantion de prescriptori ai unui anumit medicament primesc chestionare privind rezultatul clinic pentru pacienții lor și colectarea de statistici privind populația. Multe sisteme de îngrijire a sănătății colectează în mod obișnuit date de identificare a pacientului cu privire la prescripții (un marker surogat al expunerii la un medicament), evenimente de îngrijire a sănătății (de exemplu, spitalizare, operații, noi diagnostice clinice) și alte date clinice (de exemplu, hematologie, biochimie). Deoarece aceste înregistrări sunt legate, cu garanții adecvate pentru confidențialitate și protecția datelor, ele oferă un mecanism mult mai puternic pentru evaluarea atât a efectelor negative, cât și a beneficiilor drogurilor.

Toți prescriptorii vor vedea în mod inevitabil pacienți care se confruntă cu reacții adverse cauzate de rețetele scrise de ei înșiși sau de colegii lor. Este important ca acestea să fie recunoscute din timp. În plus față de caracteristicile din Caseta 2.10, caracteristicile care ar trebui să ridice suspiciunea de o RAM și necesitatea de a răspunde (prin retragerea medicamentului, reducerea dozei sau raportarea către autoritățile de reglementare) includ:

îngrijorarea exprimată de un pacient că un medicament i-a făcut rău

măsurători clinice anormale (de exemplu, tensiune arterială, temperatură, puls, glicemie și greutate) sau rezultate de laborator (de exemplu, funcție hepatică sau renală anormală, număr scăzut de globule albe ale hemoglobinei) în timpul tratamentului medicamentos

a început o nouă terapie care ar putea fi ca răspuns la o reacții adverse (de exemplu omeprazol, alopurinol, naloxonă)

prezența factorilor de risc pentru RAM (vezi Caseta 2.7).

Interacțiuni medicamentoase

O interacțiune medicamentoasă a avut loc atunci când administrarea unui medicament crește sau scade răspunsurile benefice sau adverse la un alt medicament. Deşi numărul de combinaţii de medicamente potențiale care interacționează este foarte mare, doar un număr mic sunt frecvente în practica clinică. Interacțiunile medicamentoase importante sunt cel mai probabil să apară atunci când medicamentul afectat are un indice terapeutic scăzut, o curbă abruptă doză-răspuns, un metabolism ridicat de primă trecere sau saturabil sau un singur mecanism de eliminare.

Mecanismele interacțiunilor medicamentoase

Interacțiunile farmacodinamice apar atunci când două medicamente produc efecte aditive, sinergice sau antagoniste la aceeași țintă a medicamentului (de exemplu, receptor, enzimă) sau sistem fiziologic (de exemplu, excreţia de electroliţi, ritmul cardiac). Acestea sunt cele mai frecvente interacțiuni în practica clinică și câteva exemple importante sunt date în Caseta 2.11.

Interacțiunile farmacocinetice apar atunci când administrarea unui al doilea medicament modifică concentrația primului la locul său de acțiune. Există numeroase mecanisme potențiale:

Interacțiuni de absorbție. Medicamentele care fie întârzie (de exemplu, medicamente anticolinergice) fie intensifică (de exemplu, medicamente prokinetice) golirea gastrică influențează rata de creștere a concentrației plasmatice a altor medicamente, dar nu cantitatea totală de medicament absorbită. Medicamentele care se leagă pentru a forma complexe insolubile sau chelați (de exemplu, antiacide care conțin aluminiu care se leagă cu ciprofloxacină) pot reduce absorbția medicamentului.

Interacțiuni de distribuție. Administrarea concomitentă a medicamentelor care concurează pentru legarea proteinelor în plasmă (de exemplu fenitoină și diazepam) poate crește concentrația medicamentului nelegat, dar efectul este de obicei de scurtă durată datorită eliminării crescute și, prin urmare, restabilirii echilibrului pre-interacțiune.

Interacțiunile metabolice. Multe medicamente se bazează pe metabolismul de către diferite izoenzime ale citocromului P450 (CYP) din ficat. Inductorii enzimatici CYP (de exemplu fenitoina, rifampicina) reduc în general concentraţiile plasmatice ale altor medicamente, deşi pot spori activarea promedicamentelor. Inhibitori ai enzimei CYP (de exemplu claritromicină, cimetidină, grapefruit

suc) au efectul opus. Efectele de inducție enzimatică durează de obicei câteva zile pentru a se manifesta din cauza necesităţii de a sintetiza o nouă enzimă CYP, în contrast cu efectele rapide ale inhibării enzimatice.

• Interacțiuni de excreție. Acestea afectează în primul rând excreţia renală. De exemplu, reducerea indusă de medicamente a ratei de filtrare glomerulară (de exemplu, deshidratare

indusă de diuretice, inhibitori ECA, AINS) poate reduce clearance-ul și crește concentrația plasmatică a multor medicamente, inclusiv a unora cu un indice terapeutic scăzut (de exemplu, digoxină, litiu, antibiotice aminoglicozide). Mai rar, interacțiunile se pot datora competiției pentru un transportor de anioni organici tubular obișnuit (de exemplu, excreția de metotrexat poate fi inhibată de competiția cu AINS).

Evitarea interacțiunilor medicamentoase

Interacțiunile medicamentoase sunt în creștere pe măsură ce pacienților li se prescriu mai multe medicamente (polifarmacie). Medicii care prescriu pot evita consecințele adverse ale interacțiunilor medicament-medicament luând un istoric atent al medicamentului (vezi Caseta 2.6) înainte de a prescrie medicamente suplimentare, prescriind numai pentru indicații clare și având grijă deosebită atunci când prescriu medicamente cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, warfarină). Atunci când prescrierea unui medicament care interacționează este inevitabil, medicii buni vor căuta informații suplimentare și vor anticipa riscul potențial. Acest lucru le va permite să ofere avertismente speciale pentru pacient și să organizeze monitorizarea, fie a efectelor clinice (de exemplu, teste de coagulare pentru warfarină), fie a concentrației plasmatice (de exemplu, digoxină).

Erori de medicatie

O eroare de medicație este orice eveniment care poate fi prevenit care poate duce la utilizarea inadecvată a medicamentelor sau la vătămarea pacientului în timp ce medicamentul este sub controlul personalului medical sau al pacientului. Pot apărea erori la prescrierea, eliberarea, prepararea soluțiilor, administrarea sau monitorizarea. Multe reacții adverse sunt considerate retrospectiv ca fiind „evitate" cu mai multă atenție sau gândire; cu alte cuvinte, un eveniment advers considerat de către un prescriptor ca fiind o ADR nefericită ar putea fi considerat de către altul ca fiind o eroare de prescriere.

Erorile de medicație sunt foarte frecvente. Câteva mii de comenzi de medicamente sunt eliberate și administrate în fiecare zi într-un spital de dimensiuni medii. Studii recente din Marea Britanie sugerează că 7-9% dintre rețetele spitalelor conțin o eroare, iar cele mai multe sunt scrise de medici juniori. Erorile obișnuite de prescriere în spitale includ omiterea medicamentelor (în special eșecul de a prescrie medicamente obișnuite la punctul de internare sau de externare, adică „reconcilierea medicamentelor"), erori de dozare, prescrierea neintenționată și utilizarea necorespunzătoare a documentației (Caseta 2.12).

Majoritatea erorilor de prescripție rezultă dintr-o combinație de eșecuri ale medicului individual și ale sistemelor de servicii medicale în care lucrează (Caseta 2.13). Organizațiile din domeniul sănătății încurajează din ce în ce mai mult raportarea erorilor în cadrul unei „culturi fără vina", astfel încât acestea să poată fi supuse „analizei cauzei fundamentale" folosind teoria erorii umane (Fig. 2.5). Prevenirea vizează factorii din caseta 2.13 și poate fi susținută de medicii care prescriu comunicări și verificări încrucișate cu colegii (de exemplu, atunci când

calcularea dozelor ajustate în funcție de greutatea corporală sau planificarea unei monitorizări adecvate după administrarea medicamentelor) și de către sistemele de asistență medicală care furnizează asistență clinică a farmacistului (de exemplu, pentru verificarea medicamentelor anterioare și a prescripțiilor curente ale pacientului) și prescrierea electronică (care evită erorile cauzate de ilizibilitate sau greșeli grave de dozare și poate fi combinată cu un sistem de asistență pentru decizia clinică pentru a ține seama de antecedentele medicamentoase și de potențialele avertismente ale caracteristicilor medicamentului și ale contraindicațiilor pacientului).

Răspunsul la o eroare

este descoperit

Toți medicii prescriptori vor face erori. Când o fac, prima lor datorie este să protejeze siguranța pacientului. Aceasta va implica o revizuire clinică și luarea oricăror măsuri care vor reduce daune (de exemplu, tratament de remediere, monitorizare, înregistrarea evenimentului în note, informarea colegilor). Pacienții trebuie informați dacă au fost expuși la potențiale vătămări. Pentru erorile care nu ajung la pacient, este de datoria prescriptorului să le semnaleze, astfel încât

alții pot învăța din experiență și pot profita de ocazie pentru a reflecta asupra modului în care un incident similar ar putea fi evitat în viitor.

Programul de lucru al prescriptorilor (și alții)

Debitul pacientului

Suport profesional și supraveghere de către colegi

Disponibilitatea informațiilor (fișe medicale)

Proiectarea formularelor de prescripție

Distrageri

Suport de decizie disponibil

Verificarea rutinelor (de exemplu, farmacie clinică)

Raportarea și revizuirea incidentelor

Factorii prescriptori

Cunoştinţe

Principii de farmacologie clinică

Medicamente de uz comun

Probleme terapeutice întâlnite frecvent

Cunoașterea sistemelor la locul de muncă

Abilități

Luând un istoric bun de droguri

Obținerea de informații care să susțină prescrierea

Comunicarea cu pacientii

Numerație și calcule

Scrierea prescripției

Atitudini

Face față riscurilor și incertitudinii

Monitorizarea prescrierii

Verificarea rutinelor

REGLEMENTAREA ŞI MANAGEMENTUL DROGURILOR

Având în vedere efectele puternice benefice și potențial adverse ale medicamentelor, producția și utilizarea medicamentelor sunt strict reglementate (de exemplu de Food and Drug Administration din Statele Unite (SUA), Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency din Marea Britanie și Central Drugs Standard Control Organization din India). Autoritățile de reglementare sunt responsabile pentru licențierea medicamentelor, monitorizarea siguranței acestora (farmacovigilență, p. 27), aprobarea studiilor clinice și inspectarea și menținerea standardelor de dezvoltare și fabricare a medicamentelor.

În plus, din cauza costurilor ridicate ale medicamentelor și a efectelor lor adverse, serviciile de îngrijire a sănătății trebuie să acorde prioritate utilizării acestora în lumina dovezilor privind beneficiul și prejudiciul lor, un proces denumit „gestionarea medicamentelor”.

Dezvoltarea și comercializarea medicamentelor

Produsele care apar în mod natural au fost folosite pentru tratarea bolilor de mii de ani, iar unele rămân în uz curent astăzi. Exemplele includ morfina de la macul de opiu (Papaver somniferum), digitala de la digitală (Digitalis purpurea), curare din scoarța unui copac sud-american și chinină din altă scoarță (specia Cinchona). Deși plantele și animalele rămân o

sursă de descoperire, majoritatea noilor medicamente provin din programele de descoperire a medicamentelor care urmăresc să identifice

Dezvoltarea clinică de noi medicamente

Faza I

Voluntari sănătoși (20-80). Acestea implică studii inițiale cu doză unică, „primul în om”, urmate de studii cu doze repetate. Acestea urmăresc să stabilească proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice de bază și siguranța pe termen scurt. Durata: 6-12 luni

Faza II

Pacienți (100-200). Acestea investighează eficacitatea clinică („dovada conceptului”), siguranța și relația doză-răspuns, adesea cu un obiectiv clinic surogat, în grupul țintă de pacienți pentru a determina regimul de dozare optim pentru studii de confirmare mai mari. Durata: 1-2 ani

Faza III

Pacienți (100-1000). Acestea sunt studii clinice mari, costisitoare, care confirmă siguranța și eficacitatea în populația țintă de pacienți, utilizând obiective clinice relevante. Ele pot fi studii controlate cu placebo sau comparații cu alți compuși activi. Durata: 1-2 ani

Faza IV

Pacienți (100-1000). Acestea sunt efectuate după ce medicamentul a fost comercializat pentru prima sa indicație pentru a evalua noi indicații, noi doze sau formulări, siguranța pe termen lung sau rentabilitatea.

compuși cu molecule mici cu interacțiuni specifice cu o țintă moleculară care va induce un efect biologic prezis.

Calea obișnuită pentru dezvoltarea acestor molecule mici include: identificarea unei ţinte moleculare plauzibile prin investigarea căilor în boală; screening-ul unei biblioteci mari de compuși pentru cei care interacționează cu ținta moleculară in vitro; efectuarea de chimie medicinală extinsă pentru a optimiza proprietățile compușilor de plumb; testarea eficacității și toxicității acestor compuși in vitro și la animale; și întreprinderea unui program de dezvoltare clinică (caseta 2.14). Acest proces durează de obicei mai mult de 10 ani și poate costa până la 1 miliard de dolari. Producătorii au o perioadă definită de comercializare exclusivă a medicamentului în timp ce acesta rămâne protejat de un brevet original, de obicei 10-15 ani, timp în care trebuie să recupereze costurile de dezvoltare a medicamentului. Între timp, companiile concurente vor produce adesea medicamente similare „și eu” din aceeași clasă. Odată ce brevetul medicamentului a expirat, producătorii de medicamente „generice” pot interveni pentru a produce formulări mai ieftine.

Numărul de medicamente noi produse de industria farmaceutică a scăzut în ultimii ani. Abordarea tradițională de țintire a receptorilor și enzimelor legați de membrană cu molecule mici (a se vedea caseta 2.2) face acum loc unor noi ținte, cum ar fi sistemele complexe de mesager secundar, citokinele, acizii nucleici și rețelele celulare. Acestea necesită agenți terapeutici noi, care prezintă noi provocări pentru „medicina translațională", disciplina de transformare a descoperirilor științifice într-un medicament util, cu un profil beneficiu-risc bine definit (caseta 2.15).

Licențierea noilor medicamente

Noilor medicamente li se acordă o „autorizație de piață" bazată pe dovezile de calitate, siguranță și eficacitate prezentate de producător. Autoritatea de reglementare nu numai că va aproba medicamentul, dar va avea, de asemenea, mare grijă să se asigure că informațiile însoțitoare reflectă dovezile care au fost prezentate. Rezumatul caracteristicilor produsului (SPC) sau „eticheta" oferă informații detaliate despre indicații, doze, efecte adverse, avertismente, monitorizare etc. Dacă sunt aprobate, medicamentele pot fi disponibile cu diferite niveluri de restricție:

• Medicament controlat (CD). Aceste medicamente sunt supuse unor controale legale stricte privind furnizarea și deținerea, de obicei datorită potențialului lor de abuz (de exemplu, analgezice opioide).

Medicamente pe bază de rețetă (PoM). Acestea sunt disponibile numai de la un farmacist și pot fi furnizate numai dacă sunt prescrise de un medic corespunzător.

Farmacie (P). Acestea sunt disponibile numai de la un farmacist, dar pot fi furnizate fără prescripție medicală.

Lista generală de vânzări (GSL). Aceste medicamente pot fi cumpărate fără prescripție medicală (OTC) din orice magazin și fără prescripție medicală.

Marketingul medicamentelor

Activitățile de marketing ale industriei farmaceutice sunt bine dotate și sunt importante în procesul de recuperare a costurilor masive de dezvoltare a medicamentelor. În unele țări, precum SUA, este posibilă promovarea unui nou medicament prin publicitate directă către consumatori, deși acest lucru este ilegal în țările Uniunii Europene. Un accent major este pe promovarea către medicii prescriptori prin evenimente educaționale, sponsorizarea întâlnirilor, reclame în reviste, implicarea cu liderii de opinie și contactul direct cu reprezentanții companiei. O astfel de amploare are potențialul de a provoca conflicte de interese semnificative și ar putea tenta medicii prescriptori să favorizeze un medicament față de altul, chiar și în fața dovezilor privind eficacitatea sau rentabilitatea.

Gestionarea utilizării medicamentelor

Multe medicamente îndeplinesc cele trei cerințe de reglementare cheie de calitate, siguranță și eficacitate. Deși prescriptorii au dreptul legal de a prescrie oricare dintre ele, este de dorit

să se limiteze alegerea, astfel încât tratamentele pentru anumite boli să se concentreze pe cele mai eficiente și mai rentabile opțiuni, medicii (și pacienții) să se familiarizeze cu un număr mai mic de medicamente, iar farmaciile să își poată concentra stocurile asupra acestora.

Procesul de asigurare a utilizării optime a medicamentelor disponibile este cunoscut sub denumirea de „managementul medicamentelor” sau „utilizarea de calitate a medicamentelor”. Aceasta implică o evaluare atentă a dovezilor privind beneficiul și prejudiciul din utilizarea medicamentului, o evaluare a rentabilității și sprijin pentru procesele de implementare a recomandărilor rezultate.

Aceste activități implică de obicei atât organizații naționale, cât și locale.

Evaluarea dovezilor

Principiile medicinei bazate pe dovezi sunt descrise la pagina 8. Medicamentele sunt adesea evaluate în studii randomizate controlate de înaltă calitate, ale căror rezultate pot fi luate în considerare printr-o revizuire sistematică (Fig. 2.6). În mod ideal, datele sunt disponibile nu numai pentru comparație cu placebo, ci și pentru compararea „cap-la-cap” cu terapiile alternative. Cu toate acestea, studiile sunt efectuate pe populații selectate de pacienți și nu sunt reprezentative pentru fiecare scenariu clinic, astfel încât extrapolarea la pacienți individuali nu este întotdeauna simplă.

Studiile clinice raportează de obicei reducerea procentuală a riscului unui rezultat primar, cum ar fi un accident vascular cerebral. Cu toate acestea, dacă riscul absolut de accident vascular cerebral pentru un anumit pacient este scăzut, atunci chiar și o reducere procentuală aparent substanțială a riscului poate să nu merite. Ca ajutor pentru interpretarea rezultatelor studiilor clinice, este adesea util să se ia în considerare numărul necesar de tratat (NNT). De exemplu, într-o revizuire sistematică a terapiei cu warfarină pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială, accidentele vasculare cerebrale au apărut la 133 din 1450 de pacienți cărora li sa administrat placebo și la 53 din 1450 de pacienți cărora li sa administrat warfarină. Aceasta reprezintă un risc relativ de 0,40, adică o reducere de 60%. Echivalează cu un NNT de 18, adică 18 pacienți ar trebui tratați timp de 1 an pentru a preveni un accident vascular cerebral; NNT se calculează ca inversul diferenței ratei absolute de accident vascular cerebral = 1/[(133/1450) - (53/1450)]. Totuși, dacă riscul absolut de accident vascular cerebral s-ar înjumătăți, reducerea riscului relativ cu warfarină ar fi totuși de 60%, dar NNT ar crește la 1/[(67/1450) - (27/1450)] = 36, adică 36 de pacienți ar trebui tratați timp de 1 an pentru a preveni un accident vascular cerebral, cu o creștere a costului și a riscului advers în

consecință. NNT poate fi aplicat în mod util pentru a evalua atât beneficiul (NNTB) cât și prejudiciul (NNTH).

Evaluarea cost-eficacității

Noile medicamente reprezintă adesea o îmbunătățire progresivă față de standardul actual de îngrijire, dar sunt de obicei mai scumpe. Principiile pentru evaluarea și compararea cost-eficacității tratamentului sunt descrise la pagina 9. O provocare majoră este compararea valorii intervențiilor pentru diferite rezultate clinice. O metodă este de a calcula anii de viață ajustați în funcție de calitate (QALY) câștigați dacă noul medicament este utilizat mai degrabă decât tratamentul standard. Această analiză presupune estimarea „utilității" diferitelor stări de sănătate între 1 (sănătate perfectă) și 0 (moartă). Dacă costurile suplimentare și eventualele economii sunt cunoscute, atunci este posibil să se obțină raportul cost-eficacitate incremental (ICER) în termeni de cost/QALY. Aceste principii sunt exemplificate în Caseta 2.16. Cu toate acestea, există deficiențe inerente în acest tip de analiză: depinde de obicei de modelarea rezultatelor viitoare cu mult dincolo de durata datelor din studiile clinice care sunt disponibile; se presupune că QALY obținute la toate vârstele sunt de valoare echivalentă; iar îngrijirea standard adecvată cu care ar trebui comparat noul medicament este adesea incertă.

Aceste evaluări farmacoeconomice sunt provocatoare și necesită resurse intensive și sunt întreprinse la nivel național în majoritatea țărilor: de exemplu, în Marea Britanie, de către Institutul Național pentru Sănătate și Excelență Clinică (NICE).

Implementarea recomandarilor

Multe recomandări despre terapia medicamentoasă sunt incluse în ghidurile clinice scrise de un grup de experți după revizuirea sistematică a dovezilor. După cum este descris la pagina 8, acestea oferă recomandări mai degrabă decât obligații pentru medici și sunt utile în promovarea unei mai consecvente și de calitate superioară.

prescrierea. Cu toate acestea, ghidurile sunt adesea scrise fără a se preocupa de rentabilitate și pot fi limitate de calitatea dovezilor disponibile. Ghidurile nu pot anticipa amploarea variației între pacienții individuali care, de exemplu, pot avea contraindicații neașteptate la medicamentele recomandate sau pot alege priorități diferite pentru tratament. Cu toate acestea, atunci când se abat de la îndrumările naționale respectate, medicii care prescriu ar trebui să fie în măsură să își justifice practica.

Recomandări suplimentare pentru prescriere sunt adesea implementate la nivel local sau impuse de organismele responsabile cu plata asistenței medicale. Majoritatea unităților de asistență medicală au un comitet pentru medicamente și terapie (sau echivalent) format din personal medical senior și junior, farmaciști și asistente, precum și manageri (din cauza implicațiilor activității comitetului pentru guvernare și resurse). Acest grup elaborează de obicei politici și linii directoare locale de prescriere, menține un formular local de

medicamente și evaluează cererile de utilizare a medicamentelor noi. Formularul local conține o listă mai limitată decât orice formular național (de exemplu, British National Formulary), deoarece acesta din urmă listează toate medicamentele autorizate care pot fi prescrise în mod legal, în timp ce primul le conține doar pe cele pe care organizația de asistență medicală le-a aprobat pentru uz local. Comitetul local poate fi, de asemenea, implicat, împreună cu specialiști locali, în furnizarea de protocoale explicite pentru managementul scenariilor clinice (p. 9).

PRESCRIEREA ÎN PRACTICĂ

Luarea deciziilor în prescriere

Prescrierea ar trebui să se bazeze pe o abordare rațională a unei serii de provocări (a se vedea Caseta 2.1, p. 18).

Punerea unui diagnostic

În mod ideal, prescrierea ar trebui să se bazeze pe un diagnostic confirmat dar, în realitate, multe prescripții se bazează pe balanța probabilităților, ținând cont de diagnosticul diferențial (ex. inhibitori ai pompei de protoni pentru disconfort retrosternal postprandial).

Stabilirea scopului terapeutic

Scopurile tratamentului sunt de obicei clare, în special atunci când ameliorează simptomele (de exemplu durere, greață, constipație). Uneori, scopul este mai puțin evident pentru pacient, mai ales atunci când se urmărește prevenirea evenimentelor viitoare (de exemplu, inhibitori ECA pentru a preveni spitalizarea și a prelungi viața în insuficiența cardiacă cronică). Medicii care prescriu trebuie să fie clari cu privire la scopul terapeutic în funcție de care vor judeca succesul sau eșecul tratamentului. De asemenea, este important să se stabilească că valoarea acordată acestui scop de către prescrictor este împărtășită de pacient.

Alegerea abordării terapeutice

Pentru multe probleme clinice, terapia medicamentoasă nu este absolut obligatorie. Luând în considerare beneficiile și prejudiciile potențiale, medicii care prescriu trebuie să ia în considerare dacă terapia medicamentoasă este în interesul pacientului și este preferată niciunui tratament sau una dintr-o serie de alternative (de exemplu, fizioterapie, psihoterapie, intervenție chirurgicală). Evaluarea echilibrului dintre beneficii și prejudicii este adesea complicată și depinde de diferite caracteristici asociate pacientului, bolii și medicamentului (caseta 2.17).

Factori de luat în considerare atunci când se echilibrează beneficiile și daunele terapiei medicamentoase

Severitatea bolii sau a simptomului

Eficacitatea medicamentului

Severitatea efectelor adverse potențiale

Probabilitatea de efecte adverse

Eficacitatea medicamentelor alternative sau a terapiilor non-medicamentale

Siguranța medicamentelor alternative sau a terapiilor non-medicamentoase

Alegerea unui medicament

Pentru cele mai frecvente indicații clinice (de exemplu, diabet de tip 2, depresie), sunt disponibile mai multe medicamente, adesea din mai multe clase de medicamente. Deși prescriptorii au adesea îndrumări despre care reprezintă alegerea rațională pentru pacientul mediu, ei trebuie totuși să ia în considerare dacă aceasta este alegerea optimă pentru pacientul individual. Anumiți factori pot influența alegerea medicamentului: Absorbția. Pacienții pot găsi unele formulări mai ușor de înghițit decât altele sau pot avea vărsături și necesită un medicament disponibil pentru administrare parenterală.

Distributie. Distribuția unui medicament la un anumit țesut dictează uneori alegerea (de exemplu, tetraciclinele și rifampicina sunt concentrate în bilă, iar lincomicina și clindamicina în oase).

Metabolism. Medicamentele care sunt metabolizate pe scară largă trebuie evitate în bolile hepatice severe (de exemplu, analgezice opioide).

Excreție. Medicamentele care depind de excreția renală pentru eliminare (de exemplu, digoxină, antibiotice aminoglicozide) trebuie evitate la pacienții cu insuficiență renală dacă există alternative adecvate.

Eficacitate. Medicii care prescriu în mod normal aleg medicamentele cu cea mai mare eficacitate în atingerea scopurilor terapiei (de exemplu, inhibitori ai pompei de protoni mai degrabă decât antagoniștii receptorilor histaminei2). Cu toate acestea, poate fi adecvat să se compromită eficacitatea dacă alte medicamente sunt mai convenabile, mai sigure de utilizat sau mai puțin costisitoare.

Evitarea efectelor adverse. Medicii care prescriu trebuie să fie atenți să aleagă medicamente care sunt mai susceptibile de a provoca reacții adverse (de exemplu, cefalosporine, mai degrabă decât alternative pentru pacienții alergici la penicilină) sau să agraveze condițiile coexistente (de exemplu, blocantele Ş ca tratament pentru angina pectorală la pacienții cu astm bronșic).

Caracteristicile bolii. Acest lucru este cel mai evident atunci când alegeți terapia cu antibiotice, care ar trebui să se bazeze pe sensibilitatea cunoscută sau suspectată a organismului infecțios (p. 149).

Severitatea bolii. Alegerea medicamentului trebuie să fie adecvată severității bolii (de exemplu, paracetamol pentru durere ușoară, morfină pentru durere severă).

Bolile coexistente pot fi fie o indicație, fie o contraindicație pentru terapie. Pacienților hipertensivi li se poate prescrie un Ș-blocant dacă au și insuficiență ventriculară stângă, dar nu și dacă au astm.

Evitarea interacțiunilor adverse medicamentoase. Medicii care prescriu trebuie să evite administrarea de combinații de medicamente care ar putea interacționa, direct sau indirect (a se vedea caseta 2.11).

Aderarea pacientului la terapie. Medicii care prescriu trebuie să aleagă medicamente cu o schemă de dozare simplă sau cu o administrare mai ușoară (de exemplu, inhibitorul ECA enalapril o dată pe zi, în loc de captopril de 3 ori pe zi pentru hipertensiune arterială).

Cost. Medicii care prescriu ar trebui să aleagă medicamentul mai ieftin dacă două medicamente sunt de eficacitate și siguranță egale. Chiar dacă costul nu este

o preocupare pentru pacientul individual, este important să ne amintim că cheltuielile inutile vor limita în cele din urmă opțiunile pentru alți medici și pacienți. Uneori, un medicament mai costisitor poate fi adecvat (de exemplu, dacă oferă o aderență îmbunătățită).

Factori genetici. Există deja un număr mic de exemple în care genotipul influențează alegerea terapiei medicamentoase (vezi Caseta 2.5).

Alegerea unui regim de dozare

Medicii care prescriu trebuie să aleagă o doză, calea și frecvența de administrare (regimul de dozare) pentru a obține o concentrație de medicament la starea de echilibru care să asigure o expunere suficientă a țesutului țintă fără a produce efecte toxice. Producătorii întocmesc recomandări de dozare pe baza observațiilor medii la mulți pacienți, dar regimul optim care va maximiza raportul beneficiu/daun pentru un pacient individual nu este niciodată sigur. Prescrierea rațională implică tratarea fiecărei prescripții ca pe un experiment și strângerea de informații suficiente pentru a o modifica dacă este necesar. Există câteva principii generale care ar trebui urmate:

Titrarea dozei. Medicii care prescriu trebuie, în general, să înceapă cu o doză mică și să treacă treptat această doză în sus, după cum este necesar. Această abordare precaută este deosebit de importantă dacă pacientul este probabil să fie mai sensibil la efectele farmacodinamice adverse (de exemplu, confuzie sau hipotensiune arterială posturală la vârstnici) sau să prezinte o manipulare farmacocinetică alterată (de exemplu, insuficiență renală sau hepatică) și atunci când utilizează medicamente cu un indice terapeutic scăzut (de exemplu, benzodiazepine, litiu, digoxină). Cu toate acestea, există câteva excepții. Unele medicamente trebuie să atingă rapid concentrația terapeutică din cauza circumstanțelor clinice (de exemplu, antibiotice, glucocorticoizi, carbimazol). Când efectul precoce este important, dar

poate exista o întârziere în atingerea stării de echilibru din cauza timpului lung de înjumătățire al unui medicament (de exemplu, digoxină, warfarină, amiodarona), se administrează o doză de încărcare inițială înainte de stabilirea dozei de întreținere adecvate (vezi Fig. 2.4, p. 23).

Dacă apar efecte adverse, trebuie redusă doza sau prescris un medicament alternativ; în unele cazuri, o doză mai mică poate fi suficientă dacă poate fi combinată cu un alt medicament sinergic (de exemplu, imunosupresorul azatioprină reduce necesarul de glucocorticoizi la pacienţii cu boală inflamatorie). Este important de reținut că forma curbei doză-răspuns (vezi Fig. 2.2, p. 19) înseamnă că dozele mai mari pot produce puțin efect terapeutic adăugat și ar putea crește șansele de toxicitate.

Traseu. Există multe motive pentru alegerea unei anumite căi de administrare (caseta 2.18).

Frecvență. Frecvența dozelor este de obicei dictată de recomandarea producătorului. Dozele mai puțin frecvente sunt mai convenabile pentru pacienți, dar duc la o fluctuație mai mare între vârfurile și minimele concentrației medicamentului (vezi Fig. 2.4, p. 23). Acest lucru este relevant dacă vârfurile sunt asociate cu reacții adverse (de exemplu, amețeli cu antihipertensive) sau valorile scăzute sunt asociate cu pierderea supărătoare a efectului (de exemplu, medicamente anti-parkinsoniene). Aceste probleme pot fi rezolvate fie prin împărțirea dozei, fie prin folosirea unei formulări cu eliberare modificată, dacă este disponibilă.

Sincronizare. Pentru multe medicamente timpul de administrare este neimportant. Cu toate acestea, există ocazional

2.18 Factori care influenţează calea de administrare a medicamentului

motive farmacocinetice sau terapeutice pentru administrarea medicamentelor în anumite momente (caseta 2.19).

Formulare. Pentru unele medicamente există o variantă de formulare, unele pentru utilizare pe căi diferite. Unele sunt mai ușor de ingerat, în special de către copii (de exemplu, elixirurile). Formularea este importantă atunci când scrieți prescripții repetate pentru medicamente cu un indice terapeutic scăzut care vin în diferite formulări (de exemplu, litiu, fenitoină, teofilină). Chiar dacă doza prescrisă rămâne constantă, o altă formulare poate diferi în ceea ce privește absorbția și biodisponibilitatea și, prin urmare, concentrația plasmatică a medicamentului. Acestea sunt exemple ale numărului mic de medicamente care ar trebui prescrise după un anumit nume de marcă, mai degrabă decât „generic" denumire comună internațională (DCI).

Durată. Unele medicamente necesită o singură doză (de exemplu, tromboliza după infarct miocardic), în timp ce pentru altele durata tratamentului este sigură de la început (de exemplu, antibiotice). Pentru majoritatea, durata va fi în mare măsură la discreția medicului

și va depinde de răspuns și de progresia bolii (de exemplu, analgezice, antidepresive). Pentru mulți, tratamentul va fi pe termen lung (ex. insulină, antihipertensive, levotiroxină).

Implicarea pacientului

Pacienţii ar trebui, ori de câte ori este posibil, să fie implicaţi în a face alegeri cu privire la terapia medicamentoasă. Credinţele lor și

așteptările afectează obiectivele terapiei și ajută la evaluarea echilibrului acceptabil beneficiu/daună atunci când se selectează tratamente. Foarte des, pacienții pot dori să se aducă la expertiza profesională a prescriptorului. Cu toate acestea, ele joacă un rol cheie în aderarea la terapie și în monitorizarea tratamentului, nu în ultimul rând prin furnizarea de avertizare timpurie a evenimentelor adverse. Este important să li se furnizeze informațiile necesare pentru a înțelege alegerea care a fost făcută, la ce să se aștepte de la tratament și orice măsurători care trebuie efectuate (Caseta 2.20).

Un motiv major de includere a pacienților a fost recunoașterea faptului că până la jumătate din dozele de medicament pentru terapia preventivă cronică nu sunt luate. Aceasta este adesea numită „neconformitate", dar mai potrivit este numită „neaderență", pentru a reflecta o viziune mai puțin paternalistă asupra relației medic-pacient; poate fi sau nu intenționat. Nerespectarea regimului de dozare reduce probabilitatea beneficiilor pentru pacient și poate fi costisitoare în ceea ce privește irosirea medicamentelor și episoadele inutile de îngrijire a sănătății. Un motiv important poate fi eșecul concordanței cu prescrictorul cu privire la obiectivele tratamentului. Un proces de luare a deciziilor mai deschis și mai împărtășit ar putea rezolva orice neînțelegeri de la început și ar putea stimula o aderență îmbunătățită, precum și o satisfacție îmbunătățită cu serviciile de îngrijire a sănătății și încrederea în medicii care prescriu.

Scrierea rețetei

Punctul culminant al planificării descrise mai sus este scrierea unei rețete precise și lizibile, astfel încât medicamentul să fie eliberat și administrat conform planificării (vezi „Scrierea prescripțiilor" de mai jos).

Monitorizarea efectelor tratamentului

Prescrierea rațională implică monitorizarea efectelor benefice și adverse ale tratamentului, astfel încât echilibrul să rămână în favoarea unui rezultat pozitiv (vezi „Monitorizarea terapiei medicamentoase" de mai jos).

Oprirea terapiei medicamentoase

De asemenea, este important să revizuiți tratamentul pe termen lung la intervale regulate pentru a evalua dacă este necesară continuarea tratamentului. Pacienții vârstnici sunt dornici să-și reducă povara medicamentelor și sunt adesea pregătiți să compromită obiectivele inițiale ale terapiei preventive pe termen lung pentru a atinge acest lucru.

Prescrierea în circumstanțe speciale

Prescriere pentru pacienții cu boală renală

Pacienții cu insuficiență renală sunt identificați cu ușurință prin faptul că au o rată de filtrare glomerulară estimată scăzută (eGFR < 60 ml/min) pe baza creatininei lor serice, vârstă, sex și grup etnic (p. 466). Acest grup include o proporție mare de pacienți vârstnici. Dacă un medicament (sau metaboliții săi activi) este eliminați predominant prin rinichi, acesta va tinde să se acumuleze și de aceea doza de întreținere trebuie redusă. Pentru unele medicamente, insuficiența renală îi face pe pacienți mai sensibili la efectele lor farmacodinamice adverse. Exemple de medicamente care necesită precauție suplimentară la pacienții cu boală renală sunt enumerate în Caseta 2.21.

Prescriere pentru pacienții cu boală hepatică

Ficatul are o capacitate mare de metabolizare a medicamentelor și insuficiența hepatică trebuie să fie avansată înainte ca dozele medicamentului să fie modificate. Pacienții care pot avea metabolismul afectat includ cei cu icter, ascită, hipoalbuminemie, malnutriție sau encefalopatie. Clearance-ul medicamentului hepatic poate fi redus și în hepatita acută, în congestia hepatică datorată insuficienței cardiace și dacă există șunt arteriovenos intrahepatic (de exemplu, în ciroza hepatică). Nu există teste bune de capacitate hepatică de metabolizare a medicamentelor sau de excreție biliară, așa că dozajul trebuie ghidat de răspunsul terapeutic și monitorizarea atentă a efectelor adverse. Prezența bolii hepatice crește, de asemenea, susceptibilitatea la efectele farmacologice adverse ale medicamentelor. Unele medicamente care necesită precauție suplimentară la pacienții cu boală hepatică sunt enumerate în Caseta 2.21.

Prescriere pentru pacienții vârstnici

Vezi Caseta 2.22.

Eliminarea redusă a medicamentului: parțial din cauza funcției renale afectate.

Sensibilitate crescută la efectele medicamentelor: în special la nivelul creierului (care duce la sedare sau delir) și ca urmare a comorbidităților.

Mai multe interacțiuni medicamentoase: în mare parte ca urmare a polifarmaciei.

Doze inițiale mai mici și titrare mai lentă a dozei: adesea necesare, cu o monitorizare atentă a efectelor medicamentului.

Aderența la medicamente: poate fi slabă din cauza tulburărilor cognitive, a dificultății la înghițire (gura uscată) și a regimurilor complexe de polifarmacie. Furnizarea medicamentelor în organizatoare de pastile (de exemplu, cutii de doze sau blistere pentru calendar), furnizarea de mementouri automate și revizuirea și simplificarea regulată a regimului de medicamente pot ajuta.

Unele medicamente care necesită precauție suplimentară și mecanismele lor:

Digoxină: sensibilitate crescută a pompei Na+/K+; hipokaliemie datorată diureticelor; insuficiența renală favorizează acumularea riscului crescut de toxicitate

Medicamente antihipertensive: reducerea funcției baroreceptoare a crescut riscul de hipotensiune arterială posturală

Antidepresive, hipnotice, sedative, tranchilizante: sensibilitate crescută a creierului; metabolism redus risc crescut de toxicitate

Warfarină: tendință crescută la cădere și răni și la sângerare din locurile intra și extracraniene; sensibilitate crescută la inhibarea sintezei factorului de coagulare risc crescut de sângerare

Clometiazol, lidocaină, nifedipină, fenobarbital, propranolol, teofilină: metabolismul a redus riscul crescut de toxicitate

AINS: funcția renală deficitară a crescut riscul de insuficiență renală; susceptibilitatea la gastrotoxicitate a crescut riscul de sângerare gastrointestinală superioară.

Rețetă pentru femeile însărcinate sau care alăptează

Prescrierea în timpul sarcinii trebuie evitată dacă este posibil pentru a minimiza riscul de efecte adverse la făt.

luate între 2 și 8 săptămâni de gestație. Teratogenii obișnuiți includ retinoizii (de exemplu, izotretinoina), warfarina citotoxică. Dacă există o expunere accidentală, atunci trebuie stabilit momentul concepției, consiliere acordată și

• Efecte adverse fetale la sfârșitul gestației: de exemplu, tetraciclinele colorează dinții și oasele în creștere; sulfonamide

• Farmacocinetica maternă alterată: volumul lichidului extracelular și creșterea Vd. Albumina plasmatică scade, dar alte globuline de legare (de exemplu pentru hormonii tiroidieni și steroizi) cresc. Filtrarea glomerulară crește cu aproximativ 70%, sporind

clearance-ul renal. Metabolismul placentar contribuie la creșterea clearance-ului, de exemplu a tiroxinei și a corticosteroizilor.

• În practică:

Evitați orice medicamente, cu excepția cazului în care beneficiul pentru mamă depășește cu mult riscul pentru făt

Utilizați medicamente pentru care există o anumită înregistrare de siguranță

Utilizați cea mai mică doză pentru cel mai scurt timp posibil Alegeți cel mai puțin dăunător medicament dacă sunt disponibile alternative

Cu toate acestea, terapia medicamentoasă în timpul sarcinii poate fi necesară fie pentru o problemă preexistentă (de exemplu, epilepsie, astm, hipotiroidism), fie pentru probleme care apar în timpul sarcinii (de exemplu grețuri matinale, anemie, prevenirea defectelor de tub neural, diabet gestațional, hipertensiune arterială). Aproximativ 35% dintre femei iau terapie medicamentoasă cel puțin o dată în timpul sarcinii și 6% iau terapie medicamentoasă în primul trimestru (excluzând fier, acid folic și vitamine). Cele mai frecvent utilizate medicamente sunt analgezicele simple, medicamentele antibacteriene și antiacidele. Câteva considerații la prescrierea în timpul sarcinii sunt enumerate în Caseta 2.23.

Medicamentele care sunt excretate în laptele matern pot provoca efecte adverse la copil. Medicii care prescriu trebuie să consulte întotdeauna rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare medicament sau un formular de încredere atunci când tratează o femeie însărcinată sau o mamă care alăptează.

Scrierea prescripțiilor

O rețetă este un mijloc prin care un prescriptor comunică planul de tratament intenționat farmacistului care eliberează un medicament și unei asistente sau pacientului care îl administrează. Ar trebui să fie precis, precis, clar și lizibil. Cele două tipuri principale de prescripție sunt cele scrise, eliberate și administrate în spital și cele scrise în asistența medicală primară (în Marea Britanie de către un medic de familie), eliberate la o farmacie comunitară și autoadministrate de către pacient. Informațiile furnizate trebuie să includă:

data

identificarea pacientului

numele medicamentului

formularea

doza

frecvența administrării

calea si modul de administrare

suma care trebuie furnizată (numai îngrijirea primară)

instrucțiuni pentru etichetare (numai îngrijirea primară)

semnătura prescriptorului.

Prescriere în spital

Deși prescrierea medicului de familie este din ce în ce mai electronică, majoritatea prescrierii spitalicești continuă să se bazeze pe evidența prescripției și a administrării („graficul de medicamente”). Sunt utilizate o varietate de diagrame, iar medicii care prescriu trebuie să se familiarizeze cu versiunea locală. Majoritatea conțin următoarele secțiuni:

Informații de bază pentru pacient. De obicei, va include numele, vârsta, data nașterii, numărul spitalului și adresa. Aceste detalii sunt adesea „completate” folosind o etichetă lipicioasă a adresografului, dar acest lucru crește riscul unei erori grave.

Reacții adverse/alergii anterioare. Comunică informații importante privind siguranța pacientului pe baza unui istoric atent al medicamentului și/sau a dosarului medical.

Diagramele altor medicamente. Notează orice alte documente de prescripție spitalicească care conțin rețete curente primite de pacient (de exemplu, anticoagulante, insulină, oxigen, lichide).

Medicamente de o singură dată. Pentru prescrierea de medicamente care să fie utilizate rar, cum ar fi antibioticele profilactice în doză unică și alte medicamente preoperatorii.

Medicamente obișnuite. Pentru prescrierea de medicamente care trebuie luate pentru un număr de zile sau continuu, cum ar fi o cură de antibiotice, medicamente antihipertensive etc.

Medicamente „la nevoie”. Pentru prescrierea pentru ameliorarea simptomatică, de obicei se administrează la discreția personalului de îngrijire (ex. antiemetice, analgezice).

Medicii care prescriu trebuie să fie conștienți de riscurile de eroare de prescripție (caseta 2.24 și caseta 2.13, p. 30), să se asigure că au luat în considerare baza rațională pentru decizia lor de prescriere descrisă mai sus și apoi să respecte regulile din caseta 2.25 pentru a redacta prescripția. Este un principiu de bază că o rețetă va fi urmată de o judecată cu privire la succesul sau eșecul ei și de modificările corespunzătoare efectuate, adesea prin întreruperea unei rețete și scrierea unei alte.

Medicamente de externare („a scoate”)

Majoritatea pacienților li se va prescrie un curs scurt de medicamente la externare. Această rețetă este deosebit de importantă deoarece informează de obicei terapia viitoare la punctul de transfer al responsabilității de prescripție către asistența primară. Este necesară o mare atenție pentru a ne asigura că această listă este exactă și că orice medicamente din spital

care urmează să fie oprite nu sunt incluse sau sunt identificate ca fiind de scurtă durată specificată. De asemenea, este important ca orice reacții adverse semnificative experimentate în spital să fie înregistrate și să fie identificată orice monitorizare sau revizuire specifică.

Prescrierea în îngrijirea primară

Cele mai multe dintre considerentele de mai sus sunt aplicabile în mod egal prescripțiilor de îngrijire primară (GP). În multe sisteme de îngrijire a sănătății, prescrierea în comunitate este electronică, făcând irelevante problemele de lizibilitate și, adesea, oferind sprijin de bază pentru luarea deciziilor pentru a limita gama de doze care pot fi scrise și a evidenția potențialele interacțiuni medicamentoase.

Încercarea de a modifica o rețetă activă (de exemplu, modificarea dozei/timpul) - evitați întotdeauna și începeți din nou

Scrierea medicamentelor în prezența imediată a mai mult de o diagramă de prescripție sau un set de note - evitați

Permiterea atenției cuiva să fie distrată în mijlocul finalizării unei rețete - evitați

Prescrierea de medicamente cu „risc ridicat" (de exemplu anticoagulante, opioide, insulină, sedative) - cereți ajutor dacă este necesar

Prescrierea medicamentelor parenterale - aveți grijă

Prescrierea grăbită (de exemplu, în mijlocul unei runde aglomerate în secție) - evitați

Prescrierea medicamentelor necunoscute - consultați formularul și cereți ajutor dacă este necesar

Transcrierea mai multor rețete de la o diagramă expirată la una nouă - aveți grijă

Scrierea rețetelor pe baza informațiilor din altă sursă, cum ar fi o scrisoare de recomandare (lista poate conține erori și unele dintre medicamente pot fi cauza bolii pacientului) - revizuiți justificarea pentru fiecare ca și cum ar fi o nouă rețetă

Scrierea medicamentelor „pentru a lua" (pentru că acestea vor deveni medicamentele obișnuite ale pacientului în viitorul imediat) - aveți grijă și cereți sfaturi dacă este necesar

Calcularea dozelor de medicamente - cereți unui coleg să efectueze un calcul independent

Prescrierea unor medicamente similare sau asemănătoare (de exemplu, clorfenamină și clorpromazină) - aveți grijă

Cum se scrie o rețetă de medicamente

Scrie cu majuscule, lizibil, cu pix negru. Nu modificați ceea ce este deja scris: dacă se face o greșeală, începeți din nou

Asigurați-vă că există o etichetare clară și neechivocă pentru a identifica pacientul. Scrieți numele pacientului, numărul spitalului și data nașterii (cu vârsta dacă este sub 12 ani) pe fiecare foaie. Greutatea și înălțimea pacientului pot fi necesare pentru a calcula doze sigure pentru multe medicamente cu indici terapeutici înguști

Verificați caseta de sensibilități/alergii la medicamente și obțineți mai multe detalii despre istoricul medicamentelor dacă există îndoieli

Utilizați denumirea generică internațională comună (INN) mai degrabă decât numele mărcii (de exemplu, scrieți „SIMVASTATIN", nu „ZOCOR®"). Singurele excepții sunt atunci când apar variații în proprietățile formulărilor alternative de marcă (de exemplu, preparate cu eliberare modificată ale medicamentelor precum litiu, teofilină, fenitoină și nifedipină) sau când medicamentul este un produs combinat fără denumire generică (de exemplu Kliovance®). Nu utilizați abrevieri, de exemplu, scrieți „ISOSORBIDE MONONITRAT" nu „ISMN"

Scrieți doza de medicament. Singurele abrevieri acceptabile sunt „g" și „mg". „Unități" (de exemplu, de insulină sau heparină) și „micrograme" trebuie întotdeauna scrise în întregime, niciodată ca „U" sau „|ig" (nici „mcg", nici „ug"). Evitați punctele zecimale (adică 500 mg nu 0-5 g) sau, dacă este inevitabil, puneți un „0" în față (de exemplu, „0-5 micrograme" nu „-5 micrograme"). Nu utilizați un punct zecimal pentru numerele rotunde (de exemplu, „7 mg" nu „7-0 mg"). Pentru preparatele lichide scrieți doza în mg; „mL" poate fi scris numai pentru un produs combinat (de exemplu lichid Gaviscon®) sau dacă puterea nu este exprimată în greutate (de exemplu, adrenalină (epinefrină) 1 la 1000). Utilizați numere/cifre (de exemplu, 1 sau „unu") pentru a indica utilizarea unui plic/clismă, dar evitați să prescrieți un număr de comprimate fără a specifica concentrația acestora. Includeți întotdeauna doza de medicamente inhalate în plus față de indicarea numărului de „pufături", deoarece puterile pot varia. Pentru unele medicamente poate fi necesară precizarea unei doze maxime (de exemplu colchicină în gută)

Scrieți calea și modul de administrare. Abrevierile larg acceptate sunt: intravenos - „IV"; intramuscular

'IM'; subcutanat - „SC"; sublingual - „SL"; pe rect - „PR"; per vagin - „PV"; nazogastric - „NG"; inhalat

„INH"; și de actualitate - „TOP". „ORAL" este de preferat per oram - „PO". Nu abreviați niciodată „INTRATHECAL". Trebuie avut grijă când specificați „DREAPTA" sau „STÂNGA" pentru picături pentru ochi și urechi. Poate fi necesar să se specifice metoda de administrare intravenoasă a unui medicament (de exemplu, ca o singură injecție în bolus nediluat sau ca perfuzie într-un volum specificat de soluție salină într-un timp specificat)

Indicați clar frecvența și momentul administrării. De exemplu: furosemid 40 mg o dată pe zi; amoxicilină 250 mg

ori pe zi. Abrevierile latine acceptate pe scară largă pentru frecvența dozelor sunt: o dată pe zi - „OD”; de două ori pe zi - „BD”; de 3 ori pe zi - „TDS”;

ori pe zi - „QDS”; după cum este necesar - „PRN”; dimineata - 'OM' (omni mane); noaptea - 'ON' (omni nocte); si imediat

'stat'. Alternativele sunt, de exemplu, 6 ore și 8 ore, dar acestea sunt mai puțin precise. Diagrama spitalului necesită de obicei identificarea unor momente specifice pentru medicamentele obișnuite care coincid cu rundele de medicamente de îngrijire. Dacă tratamentul este pentru o perioadă de timp cunoscută, tăiați zilele următoare când medicamentul nu este necesar. În mod similar, dacă un medicament nu trebuie administrat în fiecare zi, tăiați zilele în care nu este necesar. Pentru medicamentele „așa cum este necesar”, descrieți indicația, frecvența, intervalul minim de timp între doze și doza maximă în orice perioadă de 24 de ore

Folosiți spațiul oferit pentru informații suplimentare, de exemplu dacă un medicament trebuie luat cu alimente, tipul de dispozitiv de inhalare utilizat și orice altceva ar trebui să știe distribuitorul de medicamente. Indicați aici orele pentru nivelurile plasmatice de vârf/minim pentru medicamentele care necesită monitorizare terapeutică

Semnați și tipăriți-vă numele în mod clar, astfel încât să puteți fi identificat de colegi. Rețeta ar trebui să fie datată

Întrerupeți o rețetă trasând o linie verticală în punctul de întrerupere, linii orizontale prin zilele rămase pe diagramă și linii diagonale prin detaliile medicamentului și casetele de administrare. Semnați și datați această acțiune și luați în considerare să scrieți o notă suplimentară pentru a o explica (de exemplu, pentru a descrie orice efect advers)

Probleme suplimentare importante mai relevante pentru prescrierea medicului de familie sunt:

Formulare. Rețeta trebuie să conțină informații despre formula pentru farmacistul care eliberează (de exemplu, tablete sau suspensie orală).

Suma de furnizat. În spital farmacistul va organiza asta. În altă parte, trebuie specificat fie ca număr precis de comprimate, fie ca durata tratamentului. Cremele și unguentele trebuie specificate în grame și loțiunile în ml.

Droguri controlate. Prescripțiile pentru medicamente „controlate” (de exemplu, analgezice opioide, cu potențial de abuz de droguri) sunt supuse unor cerințe legale suplimentare. În Marea Britanie, acestea trebuie să conțină adresa pacientului și a prescriptorului (nu este

necesar pe majoritatea formularelor de spital), forma și puterea preparatului și cantitatea totală a preparatului/numărul de unități de doză, atât în cuvinte, cât și în cifre.

„Repetă rețetele". O mare parte din prescrierea medicului de familie implică „rețete repetate" pentru medicamente cronice. Acestea sunt adesea generate automat, deși medicul care prescrie este responsabil pentru revizuirea periodică și pentru asigurarea faptului că raportul beneficiu-prejudiciu rămâne favorabil.

Monitorizarea terapiei medicamentoase

Medicii care prescriu trebuie să măsoare efectele medicamentului, atât benefice, cât și dăunătoare, pentru a informa deciziile referitoare la titrarea dozei (în sus sau în jos), întreruperea sau înlocuirea tratamentului. Monitorizarea poate fi realizată subiectiv prin întrebarea pacientului despre simptome sau mai obiectiv prin măsurarea unui efect clinic. Alternativ, dacă efectele farmacodinamice ale medicamentului sunt dificil de evaluat, atunci concentrația plasmatică a medicamentului poate fi măsurată pe baza faptului că va fi strâns legată de efectul medicamentului (vezi Fig. 2.2, p. 19).

Obiective clinice și surogat

În mod ideal, obiectivele clinice sunt măsurate direct și doza de medicament titrată pentru a atinge obiectivul terapeutic și pentru a evita toxicitatea (de exemplu, controlul frecvenței ventriculare la un pacient cu fibrilație atrială). Uneori, acest lucru este nepractic deoarece obiectivul clinic este un eveniment viitor (de exemplu, prevenirea infarctului miocardic prin statine sau rezolvarea unei infecții toracice cu antibiotice); în aceste circumstanțe este posibil să se selecteze un punct final „surogat" care va prezice succesul sau eșecul. Acesta poate fi o etapă intermediară în procesul fiziopatologic (de exemplu, colesterolul seric ca surogat pentru riscul de infarct miocardic) sau o măsurare care urmează fiziopatologiei, chiar dacă nu este un factor cheie în progresia acestuia (de exemplu, proteina C reactivă serică ca surogat pentru rezolvarea inflamației în infecția toracică). Astfel de surogate sunt uneori numiți „biomarkeri".

Concentrația plasmatică a medicamentului

Următoarele criterii trebuie îndeplinite pentru a justifica monitorizarea de rutină prin concentrația plasmatică a medicamentului:

Obiectivele clinice și alte efecte farmacodinamice (surogat) sunt dificil de monitorizat.

Relația dintre concentrația plasmatică și efectele clinice este previzibilă.

Indicele terapeutic este scăzut. Pentru medicamentele cu un indice terapeutic ridicat, orice variabilitate a concentrațiilor plasmatice este probabil să fie irelevantă din punct de vedere clinic.

Câteva exemple de medicamente care îndeplinesc aceste criterii sunt enumerate în Caseta 2.26.

Măsurarea concentrației plasmatice poate fi utilă în planificarea ajustărilor dozei medicamentului și frecvenței de administrare; să explice un răspuns terapeutic inadecvat (prin identificarea concentrației subterapeutice sau aderența incompletă); pentru a stabili dacă o suspiciune de RAM este probabil să fie cauzată de medicament; și pentru a evalua și a evita potențialele interacțiuni medicamentoase.

Momentul probelor în raport cu dozele

Concentrația medicamentului crește și scade în timpul intervalului de dozare (vezi Fig. 2.4B, p. 23). Măsurătorile efectuate în timpul fazelor inițiale de absorbție și distribuție sunt imprevizibile din cauza concentrației care se schimbă rapid, astfel încât probele sunt de obicei prelevate la sfârșitul intervalului de dozare (o concentrație „minim” sau „pre-doză”). Această măsurare se face în mod normal în stare de echilibru, care durează de obicei cinci timpi de înjumătățire după introducerea medicamentului sau modificarea dozei (cu excepția cazului în care a fost administrată o doză de încărcare).

Interpretarea rezultatului

Pentru multe medicamente este prevăzut un interval țintă, bazat pe praguri medii pentru beneficiul terapeutic și toxicitatea. Variabilitatea interindividuală înseamnă că acestea pot fi folosite doar ca ghid. De exemplu, un pacient care descrie simptome care ar putea fi în concordanță cu toxicitatea, dar are o concentrație de medicament în jumătatea superioară a intervalului țintă ar trebui să fie suspectat că suferă de efecte toxice. Un alt aspect important este că unele medicamente sunt puternic legate de proteine (de exemplu, fenitoina), dar numai medicamentul nelegat este activ farmacologic. Prin urmare, pacienții cu hipoalbuminemie pot avea o concentrație terapeutică sau chiar toxică de medicament nelegat, în ciuda unei concentrații „totale” scăzute.

Informații suplimentare

Site-uri web

www.bnf.org British National Formulary (BNF) este o resursă cheie de referință pentru medicii NHS din Regatul Unit, cu o listă de medicamente autorizate, capitole despre prescrierea în insuficiență renală, boli hepatice, sarcină și în timpul alăptării și anexe privind interacțiunile medicamentoase

www.cochrane.org Cochrane Collaboration este o colaborare internațională de top pentru a oferi recenzii bazate pe dovezi (peste 4000 până acum)

www.evidence.nhs.uk NHS Evidence oferă o gamă largă de informații despre sănătate relevante pentru furnizarea de îngrijiri de calitate a pacienților

www.icp.org.nz Site-ul Interactive Clinical Pharmacology este conceput pentru a crește înțelegerea principiilor în farmacologia clinică

www.medicines.org/emc/ Compendiumul electronic de medicamente (eMC) conține informații actualizate, ușor accesibile despre medicamentele autorizate de Agenția de Reglementare a Produselor de Sănătate și Medicamente din Marea Britanie (MHRA) și Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) www.nice.org.uk Institutul Național al Regatului Unit pentru Excelență Clinică face recomandări NHS din Regatul Unit cu privire la proceduri, tratamente noi și existente.

www.who.int/medicines/en/ Sănătatea mondială

DR FitzPatrick

JR Seckl

Factori moleculari și genetici în boală

Aproape toate bolile au o componentă genetică. La copii și adulții tineri în special, multe dintre tulburările care provoacă morbiditate și mortalitate pe termen lung sunt determinate genetic. Baza moleculară a majorității bolilor mendeliane (sau „o singură genă”) a fost acum determinată, iar înțelegerea noastră a anomaliilor funcției celulare responsabile de prezentarea clinică se îmbunătățește. De asemenea, a devenit clar că variantele multor gene contribuie la patogeneza mai multor boli comune, cum ar fi astmul, artrita reumatoidă și osteoporoza. În acest capitol, trecem în revistă principiile cheie ale biologiei celulare, semnalizării celulare și geneticii moleculare, cu accent pe diagnosticarea și evaluarea pacienților cu boli genetice.

ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE FUNCȚIONALĂ

Biologie celulară și moleculară

Toate tipurile de celule umane sunt derivate dintr-o singură celulă stem totipotentă, zigotul (ovulul fertilizat). În timpul dezvoltării, organele și țesuturile sunt formate prin integrarea a patru procese celulare strâns reglementate: diviziunea celulară, migrația, diferențierea și moartea celulară programată. În multe țesuturi adulte, cum ar fi pielea, ficatul și intestinul, aceste procese continuă pe tot parcursul vieții, mediate de populații de celule stem care sunt responsabile pentru întreținerea și repararea țesuturilor. Biologia celulară este studiul acestor procese și al compartimentelor intracelulare, numite organite, care mențin homeostazia celulară. Disfuncția oricăruia dintre aceste procese poate duce la boli.

ADN, cromozomi și cromatina

Nucleul este un compartiment legat de membrană care se găsește în toate celulele, cu excepția eritrocitelor și trombocitelor. Nucleul uman conține 46 de cromozomi, fiecare o singură moleculă liniară de acid dezoxiribonucleic (ADN) complexat cu proteine pentru a forma cromatina. Unitatea proteică de bază a cromatinei este nucleozomul, cuprinzând 147 de perechi de baze (bp) de ADN înfășurat în jurul unui nucleu de patru proteine histone diferite. Marea majoritate a ADN-ului cromozomial este dublu catenar, cu excepția capetelor cromozomilor, unde se găsesc domenii „înnodate" ale ADN-ului monocatenar, numite telomeri. Telomerii previn degradarea și fuziunea accidentală a ADN-ului cromozomial.

Genomul cuprinde aproximativ 3,1 miliarde bp de ADN. Oamenii sunt organisme diploide, ceea ce înseamnă că fiecare nucleu conține două copii ale genomului, vizibile microscopic ca 22 de perechi cromozomiale identice - autozomii - numite de la 1 la 22 în ordinea descrescătoare a mărimii (vezi Fig. 3.11, p. 57) și doi cromozomi sexuali (XX la femei și XY la bărbați). Fiecare catenă de ADN constă dintr-o secvență liniară de patru baze - guanină (G), citozină (C), adenină (A) și timină (T) - legate covalent prin legături de fosfat. Secvența unei catene de ADN dublu catenar determină secvența catenei opuse deoarece elica este ținută împreună prin legături de hidrogen între adenină și timină sau nucleotidele de guanină și citozină.

Genele și transcripția

Genele sunt elemente funcționale de pe cromozom care sunt capabile să transmită informații de la șablonul ADN prin producerea de acid ribonucleic mesager (ARNm) către producerea de proteine. Genomul uman conține aproximativ 21 500 de gene, deși multe dintre acestea sunt inactive sau reduse la tăcere în diferite tipuri de celule. De exemplu, deși gena pentru hormonul paratiroidian (PTH) este prezentă în fiecare celulă, activarea expresiei genei și producerea de ARNm PTH este practic limitată la glandele paratiroide. Genele care sunt active în diferite celule sunt supuse transcripției, ceea ce necesită legarea unei enzime numită ARN polimerază II la un segment de ADN la începutul genei numit promotor. Odată legată, ARN polimeraza II se mișcă de-a lungul unei catene de ADN, producând o moleculă de ARN care este complementară șablonului de ADN. O secvență de ADN aproape de capătul genei, numită semnal de poliadenilare, acționează ca un semnal pentru terminarea transcriptului ARN (Fig. 3.1). Activitatea ARN polimerazei II este reglată de factori de transcripție. Aceste proteine se leagă la secvențe specifice de ADN la promotor sau la elemente de amplificare care pot fi la multe mii de perechi de baze de la promotor. O buclă în ADN-ul cromozomial aduce amplificatorul aproape de promotor, permițând proteinelor legate să interacționeze.

Genomul uman codifică aproximativ 1200 de factori de transcripție diferiți, iar mutațiile în mulți dintre aceștia pot provoca boli genetice (Fig. 3.2). Mutația situsurilor de legare a factorului de transcripție în promotori sau amplificatori cauzează, de asemenea, boli

genetice. De exemplu, tulburarea de sânge alfa-talasemia poate rezulta din pierderea unui amplificator situat la mai mult de 100 000 bp din promotorul genei alfa-globinei, ceea ce duce la o transcriere foarte redusă. În mod similar, variația promotorului genei care codifică lactaza intestinală determină dacă aceasta este sau nu „închisă” la vârsta adultă, producând intoleranță la lactoză.

Accesibilitatea promotorilor la ARN polimeraza II depinde de configurația structurală a cromatinei. Regiunile active din punct de vedere transcripțional au cromatina decondensată (sau „deschisă”) (eucromatină). Dimpotrivă, regiunile silențioase din punct de vedere transcripțional sunt asociate cu cromatina dens împachetată numită heterocromatină. Modificarea chimică atât a ADN-ului, cât și a proteinelor histone de bază, permite ca regiunile heterocromatice să fie distinse de cromatina deschisă. ADN-ul poate fi modificat prin adăugarea unei grupări metil la moleculele de citozină (metilare). În regiunile promotoare, acest lucru reduce la tăcere transcripția, deoarece metil citozinele nu sunt de obicei disponibile pentru legarea factorului de transcripție sau transcripția ARN. Histonele de bază pot fi modificate, de asemenea, prin metilare, fosforilare, acetilare sau sumoilare la reziduuri specifice de aminoacizi într-un model care reflectă starea funcțională a cromatinei; acesta se numește codul histonelor - reflectând o înțelegere în curs de dezvoltare a „regulilor” prin care modificările specifice marchează activarea transcripțională (trimetilarea lizinei 4 pe histonă H3; acetilarea multor reziduuri de histonă) sau tăcere (metilarea lizinei 9 pe histona H4; deacetilarea multor reziduuri histonice). Astfel de modificări ale ADN-ului și proteinei sunt denumite epigenetice, deoarece nu modifică secvența primară a codului ADN, dar au semnificație biologică în funcția cromozomială. Modificările epigenetice anormale sunt din ce în ce mai recunoscute ca

Traducere

Fig. 3.1 Sinteza ARN și translatarea acestuia în proteină. Transcripția genelor implică legarea ARN polimerazei II de promotorul genelor care sunt transcrise cu alte proteine (factori de transcripție) care reglează rata de transcripție. Transcriptul ARN primar este o copie a întregii gene și include atât introni, cât și exoni, dar intronii sunt îndepărtați în nucleu prin splicing, iar exonii sunt uniți pentru a forma ARN-ul mesager (ARNm). Înainte de exportul din nucleu, se adaugă o nucleotidă de guanozină metilată la capătul 5’ al ARN-ului („capac”) și se adaugă un șir de nucleotide de adenină la 3’ („coada poli A”). Aceasta protejează ARN-ul de degradare și facilitează transportul în citoplasmă. În citoplasmă, ARNm se leagă de ribozomi și formează un șablon pentru producția de proteine.

evenimente importante în progresia cancerului, permițând exprimarea genelor care sunt în mod normal reduse la tăcere în timpul dezvoltării pentru a sprijini dediferențierea celulelor

canceroase (vezi Caseta 3.3, p. 54). Își permit și ținte terapeutice. De exemplu, vorinostat, inhibitorul histonei deacetilazei, a fost utilizat cu succes pentru a trata limfomul cutanat cu celule T, datorită reexprimării genelor care fuseseră anterior reduse la tăcere în tumoră. Aceste gene codifică factori de transcripție care promovează diferențierea celulelor T spre deosebire de proliferare, provocând astfel regresia tumorii.

Îmbinarea, editarea și degradarea ARN

Transcrierea produce o moleculă de ARN care este o copie a întregii gene, numită transcript primar sau în curs de dezvoltare. ARN-ul diferă de ADN în trei moduri principale:

ARN-ul este monocatenar.

Reziduul de zahăr din nucleotidă este mai degrabă riboză decât dezoxiriboză.

Uracilul (U) este folosit în locul timinei (T).

Molecula de ARN în curs de dezvoltare este apoi supusă îmbinării, pentru a genera molecula de ARNm mai scurtă, „matură”, care oferă șablonul pentru producția de proteine. Splicing-ul îndepărtează regiunile moleculei de ARN în curs de dezvoltare care nu sunt necesare pentru a produce proteine (regiuni intrronice) și reține și reunește acele segmente care sunt necesare pentru producerea de proteine (regiuni exonice). Splicing-ul este un proces extrem de reglementat care este realizat de un complex multimeric de proteine numit spliceosome. După splicing, molecula de ARNm este exportată din nucleu și utilizată ca șablon pentru sinteza proteinelor. Trebuie remarcat faptul că multe gene produc mai mult de o formă de ARNm (și astfel proteină) printr-un proces numit splicing alternativ. Diferite proteine din aceeași genă pot avea funcții complet distincte. De exemplu, în celulele tiroidiene C gena calcitoninei produce ARNm care codifică inhibitorul de osteoclaste calcitonina (p. 738), dar în neuroni aceeași genă produce un ARNm cu un complement diferit de exoni prin splicing alternativ, care codifică neurotransmițătorul peptidă înrudită cu calcitoningenul.

Porțiunea din molecula de ARNm care direcționează sinteza unui produs proteic se numește cadru deschis de citire (ORF). Acesta cuprinde o serie adiacentă de trei baze secvențiale (codoni), care specifică faptul că un anumit aminoacid trebuie încorporat în proteină. Există 64 de codoni diferiți; 61 dintre aceștia specifică încorporarea unuia dintre cei 20 de aminoacizi, în timp ce restul de trei codoni - UAA, UAG și UGA (codoni stop) - provoacă terminarea lanțului polipeptidic în creștere. La om, majoritatea ORF încep cu aminoacidul metionină, care este specificat de codonul AUG. Toate moleculele de ARNm au domenii înainte și după ORF numite regiune 5' netradusă (5'UTR) și, respectiv, 3'UTR. Începutul 5'UTR conține o structură de capac care protejează ARNm de degradarea enzimatică, iar alte elemente din 5'UTR sunt necesare pentru o traducere eficientă. 3'UTR conține, de asemenea, elemente care reglează eficiența translației și stabilitatea ARNm, inclusiv o întindere de baze de adenină cunoscută sub numele de coadă poliA.

Cu toate acestea, există aproximativ 4500 de gene la oameni în care moleculele de ARN transcrise nu codifică proteine. Există diferite categorii de

Bolile factorilor de transcripție

Bolile receptorilor

PAX61 11p13 Aniridia

SOX2 / 3q27 Anoftalmie

IRF6 / 1q32 Buză și palat despicătură ± buze

PAX8 / 2q12 Disgeneza tiroidiană

RUNX2 / 6p21 Disostoza cleidocraniană

NKX2E / 5q34 Defect septal atrial și defecte de conducere

TBXS / 12q24

Defect septal atrial și hipoplazie radială

GCR (receptor pentru glucocorticoizi) / 5q31

Rezistența la glucocorticoizi

MLR (Receptor mineralocorticoizi) / 4q31

Pseudohipoaldosteronism

WT1 / 11p13 Tumora Wilms și disgeneza gonadală

AR (Receptor de androgeni) / Xq12

Insensibilitate la androgeni

SOX9 / 17q24

Inversarea sexului XY și displazia scheletică

Fig. 3.2 Exemple de boli genetice cauzate de mutații ale genelor care codifică fie factori de transcripție, fie receptori.

ARN non-coding (ARNnc), inclusiv ARN de transfer (ARNt), ARN ribozomal (ARNr), ribozime și microARN (miARN). Există mai mult de 1000 de miARN care se leagă la diferite ARNm țintă, de obicei în 3'UTR, pentru a afecta stabilitatea ARNm. Acest lucru duce, de obicei, la o degradare îmbunătățită a ARNm-ului țintă, ceea ce duce la tăcere genei translaționale. Împreună, miARN-urile afectează peste jumătate din toate genele umane și au roluri importante în dezvoltarea normală, cancer și tulburări degenerative comune. Acesta este subiectul unui interes considerabil de cercetare în prezent.

Translația și producția de proteine În urma îmbinării și exportului din nucleu, ARNm-urile se asociază cu ribozomii, care sunt locurile producției de proteine (vezi Fig. 3.1). Fiecare ribozom este format din două subunități (40S și 60S), care cuprind molecule de ARNr necodificate complexate cu proteine. În timpul translației, ARNt se leagă de ribozom. ARNt-urile furnizează aminoacizi la ribozom, astfel încât proteina nou sintetizată să poată fi asamblată într-un mod treptat. Moleculele individuale de ARNt leagă un aminoacid specific și „citesc” ARNm ORF printr-un „anticodon” de trei nucleotide care este complementar codonului din ARNm. O parte din ribozomi sunt legați de membrana reticulului endoplasmatic (ER), o structură tubulară complexă care înconjoară nucleul. Proteinele sintetizate pe acești ribozomi sunt translocate în lumenul RE, unde sunt supuse plierii și procesării. De aici, proteina poate fi transferată în aparatul Golgi, unde suferă modificări post-translaționale, cum ar fi glicozilare (atașarea covalentă a fragmentelor de zahăr), pentru a forma proteina matură care poate fi exportată în citoplasmă sau ambalata în vezicule pentru secreție. Importanța clinică a modificării post-translaționale a proteinelor este demonstrată de anomaliile severe de dezvoltare, neurologice, hemostatice și ale țesuturilor moi care apar la pacienții cu mutații ale enzimelor care catalizează adăugarea lanțurilor de fragmente de zahăr la proteine. Un exemplu este deficitul de fosfomanoză izomerază, în

care există un defect în conversia fructozei-6-fosfatului în manoză-6-fosfatului. Aceasta are ca rezultat un defect în furnizarea de derivați de D-manoză pentru glicozilarea unei varietăți de proteine, rezultând o tulburare multi-sistem caracterizată prin enteropatie cu pierdere de proteine, fibroză hepatică, coagulopatie și hipoglicemie. Modificările post-translaționale pot fi, de asemenea, perturbate de sinteza proteinelor cu secvențe anormale de aminoacizi. De exemplu, cea mai frecventă mutație în fibroza chistică (AF508) are ca rezultat o proteină anormală care nu poate fi exportată din ER și Golgi.

Mitocondriile și producția de energie

Mitocondria este locul principal de producere a energiei în interiorul celulei. Mitocondriile au apărut în timpul evoluției prin asocierea simbiotică cu o bacterie intracelulară. Au o structură distinctivă cu membrane interioare și exterioare distincte funcțional.

Mitocondriile produc energie sub formă de adenozin trifosfat (ATP). ATP este în mare parte derivat din metabolismul glucozei și grăsimilor (Fig. 3.3). Glucoza nu poate

O șuviță

m22 ARNt

□ NADH dehidrogenază 7 subunități

Citocrom B/C oxidază 4 subunități

2 subunități de ARN ribozomal

Subunități M 2 ATP sintetazei ADN intragen

Membrana exterioara

Membrana interioara

Fig. 3.3 Mitocondriile. [A] Structura mitocondrială. Există o membrană exterioară netedă care înconjoară o membrană interioară contortă, care are proiecții spre interior numite crestae. Membranele creează două compartimente: compartimentul intermembranar, care joacă un rol crucial în lanțul de transport de electroni, și compartimentul interior (sau matricea), care conține ADN mitocondrial și enzimele responsabile pentru ciclul acidului citric (Krebs) și ciclul p-oxidării acizilor grași. [B] ADN mitocondrial. Mitocondria conține mai multe copii ale unei molecule circulare de ADN dublu catenar, care are o regiune necodificatoare și o regiune de codificare care codifică genele responsabile de producerea de energie, moleculele de ARNt mitocondriale și moleculele de ARNr mitocondrial. ATP = adenozin trifosfat; NADH = nicotinamidă adenin dinucleotidă. [C] Producția de energie mitocondrială. Acizii grași intră în mitocondrie conjugați cu carnitină de către carnitin-palmityl transferaza tip 1 (CPT I) și, odată în interiorul matricei, sunt neconjugați de CPT II pentru a elibera acizi grași liberi (FFA). Acestea sunt descompuse de ciclul de p-oxidare pentru a produce acetil-CoA. Piruvatul poate intra direct în mitocondrie și este metabolizat de piruvat dehidrogenază (PDH) pentru a produce acetil-CoA. Acetil-CoA intră în ciclul Krebs, conducând la producerea de NADH și flavine adenin dinucleotide (formă redusă) (FADH2), care sunt utilizate de proteinele din lanțul de transport de electroni pentru a genera un gradient de ioni de hidrogen în compartimentul intermembranar. Reducerea NADH și FADH2 de către proteinele I și, respectiv, II eliberează electroni (e), iar energia eliberată este folosită pentru a pompa protoni în compartimentul intermembranar. Pe măsură ce acești electroni sunt schimbati între proteinele din lanț, mai mulți protoni sunt pompați peste membrană, până când electronii ajung la complexul IV (citocrom oxidază), care

folosește energia pentru a reduce oxigenul în apă. Gradientul de ioni de hidrogen este utilizat pentru a produce ATP de către enzima ATP sintetaza, care constă dintr-un canal de protoni și locuri catalitice pentru sinteza ATP din ADP. Când canalul se deschide, ionii de hidrogen intră în matrice în jos pe gradientul de concentrație și este eliberată energie care este folosită pentru a produce ATP.

intră direct în mitocondrii, dar este mai întâi metabolizat în piruvat prin glicoliză. Piruvatul este apoi importat în mitocondrie și metabolizat în acetilcoenzima A (CoA). Acizii grași sunt transportați în mitocondrii în urma conjugării cu carnitina și sunt catabolizați secvențial printr-un proces numit p-oxidare pentru a produce acetil-CoA. Acetil-CoA din oxidarea piruvatului și a acizilor grași este utilizat în ciclul acidului citric (Krebs) - o serie de reacții enzimatice care produce CO2, NADH și fAdH2. Atât NADH, cât și FADH2 donează apoi electroni lanțului respirator. Aici acești electroni sunt transferați printr-o serie complexă de reacții care au ca rezultat formarea unui gradient de protoni de-a lungul membranei mitocondriale interioare. Gradientul este utilizat de o proteină din membrană mitocondrială internă, ATP sintetaza, pentru a produce ATP, care este apoi transportat în alte părți ale celulei. Defosforilarea ATP este folosită pentru a produce energia necesară pentru multe procese celulare.

Fiecare mitocondrie conține 2-10 copii ale unei molecule de ADN circular dublu catenar (mtRNA) de 16 kilobaze (kB). ADNmt conține 13 gene care codifică proteine, toate implicate

în lanțul respirator și genele ARNnc necesare pentru sinteza proteinelor în mitocondrii (vezi Fig. 3.3). Rata mutațională a ADNmt este relativ mare din cauza lipsei de protecție a cromatinei. Au fost descrise mai multe boli de ADNmt caracterizate prin defecte în producerea de ATP. Bolile ADNmt sunt moștenite exclusiv prin linia maternă (vezi Fig. 3.7, p. 51). Acest model neobișnuit de moștenire există deoarece tot ADNmt la un individ este derivat de la mama acelei persoane prin intermediul celulei ou, deoarece spermatozoizii nu contribuie cu mitocondrii la zigot. Mitocondriile sunt cele mai numeroase în celulele cu solicitări metabolice mari, cum ar fi mușchii, retina și ganglionii bazali, iar aceste țesuturi tind să fie cele mai grav afectate în bolile mitocondriale (Caseta 3.1). Există multe alte boli mitocondriale care sunt cauzate de mutații ale genelor nucleare, care codifică proteine care sunt apoi importate în mitocondrie și sunt critice pentru producerea de energie: de exemplu, sindromul Leigh și deficiența complexului I.

Degradarea proteinelor

Celula folosește mai multe sisteme diferite pentru a degrada proteinele și alte molecule care sunt deteriorate, sunt potențial toxice sau pur și simplu și-au îndeplinit scopul. Proteazomul este locul principal de degradare a proteinei în interiorul celulei. Primul pas în degradarea proteazomală este ubiquitinarea - atașarea covalentă a unei proteine numite ubiquitin ca lanț lateral la proteina țintă. Ubiquitinarea este efectuată de un grup mare de enzime numite ligaze E3, a căror funcție este de a recunoaște proteinele specifice care ar trebui să fie vizate pentru degradare de către proteazom. Ligazele E3 își ubiquitinează proteina țintă, care este apoi transportată într-un complex multiproteic mare numit proteazom 26S, unde este degradată. Există tot mai multe dovezi că defectele proteazomului contribuie la patogeneza multor boli, în special bolile degenerative ale sistemului nervos, cum ar fi boala Parkinson și unele tipuri de demență, care se caracterizează prin formarea de agregate proteice anormale (corpi de incluziune) în neuroni. Cel puțin o boală moștenită, numită sindromul Angelman, se datorează unei mutații care afectează ligaza UBE3 E3.

Proteinele cu modificări post-translaționale complexe sunt degradate în structuri legate de membrană numite lizozomi, care au un pH acid și conțin enzime proteolitice care degradează proteinele. Există multe defecte moștenite ale enzimelor lizozomale care duc la eșecul de a degrada substanțele toxice intracelulare. De exemplu, în boala Gaucher, mutațiile genei care codifică p-glucozidaza lizozomală (acid) duc la acumularea de lipide nedigerate în macrofage, producând hepatosplenomegalie și, dacă este gravă, depunere în creier și retard mental.

Lizozomii sunt, de asemenea, esențiali pentru procesul de autofagie, un proces de auto-canibalizare care permite celulei să se adapteze la perioadele de foame prin reciclarea componentelor celulare. Autofagia este declanșată de stresul metabolic și începe cu formarea unei vezicule legate de membrană numită autofagozom, care conține componente celulare vizate, cum ar fi proteinele și organitele cu viață lungă. Autofagozomul fuzionează apoi cu lizozomul pentru a începe procesul de degradare și reciclare. Mutațiile proteinelor

care sunt cruciale pentru formarea autofagozomului conduc la boli neurodegenerative la oameni, cum ar fi lipofuscinoza ceroidă neuronală juvenilă (boala Batten), cauzată de mutații autosomale recesive ale CLN3.

Peroxizomii sunt organele citoplasmatice mici, legate de o singură membrană, care conțin multe enzime oxidative diferite, cum ar fi catalaza. Peroxizomii degradează peroxidul de hidrogen, acizii biliari și aminoacizii. Cu toate acestea, oxidarea Ş a acizilor grași cu lanț foarte lung pare a fi cea mai importantă funcție a lor, deoarece mutațiile enzimelor de oxidare Ş peroxizomală (sau proteinele care importă aceste enzime în peroxizom) au ca rezultat aceeași tulburare congenitală severă ca și mutațiile care cauzează eșecul complet al biogenezei peroxizomale. Acest grup de tulburări se numește sindromul Zellweger (sindrom cerebrohepatorenal) și se caracterizează prin întârziere severă a dezvoltării, convulsii, hepatomegalie și chisturi renale; diagnosticul biochimic se face pe baza nivelurilor plasmatice crescute ale acizilor grași cu lanț foarte lung.

Membrana celulară și citoscheletul

Membrana celulară este un dublu strat fosfolipidic, cu suprafețe hidrofile și un miez hidrofob (Fig. 3.4). Membrana celulară este, totuși, mult mai mult decât un simplu perete. „Plotele” bogate în colesterol plutesc în interiorul membranei, iar proteinele sunt ancorate de ele prin adăugarea post-translațională a fragmentelor lipidice complexe. Membrana găzduiește, de asemenea, o serie de proteine transmembranare care funcționează ca receptori, pori, canale ionice, pompe și furnizori de energie asociați. Aceste proteine permit celulei să monitorizeze mediul extracelular, să importe molecule cruciale pentru funcționare și să excludă sau să schimbe substanțe nedorite. Multe interacțiuni proteină-proteină din membrana celulară sunt extrem de dinamice, iar peptidele individuale se vor asocia și se vor disocia pentru a îndeplini roluri specifice.

TSH

Prostaglandine PTH

LH/FSH

Intersecție cu goluri

CELULĂ LA CELULA 0

COMUNICARE

Adenil ciclaza

ELIMINAREA DEŞEURILOR

Citoschelet Peroxizom

ADN*

Secreţie

ADP

Proteine modificate

IMPORT/ EXPORT

Receptorii hormonali nucleari

Receptori tirozin kinaze

Endocitoza

de exemplu LDL

Degradarea substanțelor toxice ingerate

Intersecție strânsă

Difuzie facilitată (proteine purtătoare) de exemplu glucoză

Receptorii cuplați cu proteina G

Canale ionice

Gated de ligand (de exemplu acetilcolină sau voltaj)

Cascada de semnalizare activată

K+

Transport activ de exemplu Na+, K+, ATPaza CFTR

Endoplasmatic

reticul Proteazom

Aminoacizi

Ribozom „ .

Proteină

Transcriere

factori

Fig. 3.4 O celulă umană arhetipală. Componentele celulare de bază necesare pentru funcționarea într-un țesut: (1) comunicarea de la celulă la celulă are loc prin intermediul joncțiunilor gap și al diferitelor tipuri de receptori care primesc semnale din mediul extracelular și le transduc în mesageri intracelulari;

(2) nucleul care conține ADN-ul cromozomial; (3) organele intracelulare, inclusiv mecanismele pentru catabolismul proteinelor și lipidelor; (4) mecanismele celulare pentru importul și exportul de molecule prin membrana celulară. (ABC = transportatori de casete care leagă ATP; ATP = adenozin trifosfat: cAMP = adenozin monofosfat ciclic; CFTR = regulator transmembranar al fibrozei chistice; CREB = proteina de legare a elementului de răspuns al cAMP; GDP/GTP = difosfat/trifosfat de guanină; LDL = lipoproteine cu densitate joasă densitate scăzută = hormon de stimulare LHDL/SH; hormon; PTH = hormon paratiroidian;

ARNm

Mitocondriile

Aminoacizi

Acizi grași cu lanț foarte lung

Lizozom

aparat

Fuziune cu

(de exemplu) lizozomi

-iff Clathrin acoperire

Membrana celulară este permeabilă la substanțele hidrofobe, cum ar fi gazele anestezice. Apa este capabilă să treacă prin membrană printr-un por format din proteine acvaporine; mutațiile unei gene acvaporinei cauzează diabet insipid nefrogen congenital (p. 794). Majoritatea celorlalte molecule trebuie să fie transportate activ folosind fie canale, fie pompe. Canalele sunt responsabile pentru transportul ionilor și al altor molecule mici prin membrana celulară. Se deschid și se închid într-un mod foarte reglementat. Regulatorul de conductanță transmembranară a fibrozei chistice (CFTR) este un exemplu de canal ionic care este responsabil pentru transportul ionilor de clorură prin membranele celulelor epiteliale. Mutația canalului de clorură CFTR, foarte exprimată în plămân și intestin, duce la transportul defect al clorurii, producând fibroză chistică. Pompele sunt foarte specifice pentru substratul lor și folosesc adesea energie (ATP) pentru a conduce transportul împotriva unui gradient de concentrație.

Endocitoza este un proces celular care permite interiorizarea unor complexe și molecule mai mari prin invaginarea membranei plasmatice pentru a crea vezicule intracelulare. Acest proces este mediat de obicei de legarea specifică a particulei la receptorii de suprafață. Un exemplu important este legarea particulelor bogate în colesterol de lipoproteine cu densitate joasă (LDL) de receptorul LDL (LDLR) într-o regiune specializată a membranei numită groapă de clatrină. În unele cazuri de hipercolesterolemie familială (p. 453),

mutațiile LDLR provoacă eșecul acestei legături și astfel reduc absorbția celulară a LDL. Alte mutații LDLR modifică o tirozină specifică în coada intracelulară a receptorului, împiedicând LDLR să se concentreze în gropile acoperite cu clatrină și, prin urmare, afectând absorbția LDL, chiar dacă LDLR legat de LDL este prezent în altă parte în membrana celulară.

Forma și structura celulei sunt menținute de citoschelet, care constă dintr-o serie de proteine care formează microfilamente (actina), microtubuli (tubuline) și filamente intermediare (keratine, desmină, vimentină, laminine) care facilitează mișcarea celulară și oferă căi de transport intracelular. Disfuncția citoscheletului poate duce la o varietate de tulburări umane. De exemplu, unele gene de keratina codifică filamente intermediare în epitelii. În epidermoliza buloasă simplex (p. 1292), mutațiile în genele keratinei (KRT5, KRT14) duc la fragilitate celulară, producând veziculele caracteristice la traumatismele ușoare.

Receptori, comunicare celulară și semnalizare intracelulară

Există mai multe mecanisme care permit celulelor să comunice între ele. Comunicarea directă între celulele adiacente are loc prin joncțiuni interzise. Aceștia sunt pori formați prin interacțiunea „hemicanalelor” din membrana celulelor adiacente. Multe boli se datorează mutațiilor proteinelor din joncțiunea golului, inclusiv cea mai comună formă de hipoacuzie autosomal recesivă (GJB2) și forma legată de X a bolii Charcot-Marie-Tooth (GJB1).

Comunicarea dintre celulele care nu sunt direct în contact unele cu altele are loc prin hormoni, citokine și factori de creștere, care se leagă și activează receptorii de pe celula țintă. Receptorii se leagă apoi de diferite alte proteine din interiorul celulei numite molecule de semnalizare, care activează direct sau indirect expresia genelor pentru a produce un răspuns celular.

Există multe căi de semnalizare diferite; de exemplu, în semnalizarea hormonilor steroizi nucleari, liganzii (hormonii steroizi sau hormonul tiroidian) se leagă de receptorul lor înrudit din citoplasma celulelor țintă și complexul receptor/ligand intră apoi în nucleu, unde acționează ca un factor de transcripție pentru a regla expresia genelor țintă (caseta 3.2). Cu toate acestea, cele mai diverse și abundente tipuri de receptori sunt localizate la suprafața celulei, iar acestea activează indirect expresia genelor și răspunsurile celulare. Activarea unui receptor de suprafață celulară de către ligandul său are ca rezultat o serie de evenimente intracelulare, implicând o cascadă de fosforilare a reziduurilor specifice din proteinele țintă de către un grup important de enzime numite kinaze. Această cascadă culminează de obicei cu fosforilarea și activarea factorilor de transcripție, care leagă ADN-ul și modulează expresia genelor.

Figura 3.5 ilustrează unele dintre moleculele de semnalizare în aval de receptorul factorului de necroză tumorală (TNF). La activarea receptorului de către ligand (în acest caz, TNF), alte molecule, inclusiv proteinele asociate cu receptorul TNF (TRAF), sunt recrutate în domeniul intracelular al receptorului. Acestea reglează activitatea unei kinaze numite IKKy,

care, la rândul său, reglează activitatea a două kinaze suplimentare numite IKKa și IKKȘ. Acestea reglează degradarea unei proteine inhibitoare numită IkB, care se leagă în mod normal de proteina efectoră NFkB, menținând-o în citoplasmă. La activarea receptorului, un semnal este transmis prin TRAF și proteinele IKK pentru a provoca fosforilarea și

Fig. 3.5 Calea de semnalizare a factorului de necroză tumorală (TNF).

TNF se leagă de receptorul său, formând un complex trimeric în membrana celulară. Diferiți factori asociați receptorului sunt atrași de domeniul intracelular al receptorului, incluzând proteina 6 asociată cu receptorul TNF (TRAF6) și proteina din domeniul morţii asociată cu receptorul de tip 1 a factorului de necroză tumorală (TRADD). Aceste proteine modulează activitatea proteinelor de semnalizare din aval, dintre care cele mai importante sunt IKKy (care, la rândul său, modulează activitatea IKKa și IKKp). Aceste proteine provoacă fosforilarea IkB, care este vizată pentru degradare de către proteazom, eliberând NFkB, care se translocă în nucleu pentru a activa expresia genei. Calea de semnalizare este reglată în continuare într-un mod negativ de cilindromatoză (CYLD), care de-ubiquitinează TRAF6, afectând astfel capacitatea sa de a activa semnalizarea în aval.

degradarea IkB, permițând NFkB să se transloce în nucleu și să activeze expresia genei. Sistemul are, de asemenea, regulatori negativi, inclusiv enzima cylindromatosis (CYLD), care reglează activitatea TRAF-urilor prin de-ubiquitinare. Alți receptori transmembranari pot fi grupați în:

receptori legați de canalele ionice (glutamat și receptorul nicotinic de acetilcolină)

Receptori cuplați cu proteina G (GnRH, rodopsina, receptorii olfactivi, receptorul hormonului paratiroidian)

receptori cu activitate kinazică (receptori de insulină, receptor de eritropoietină, receptori de factor de creștere)

receptori care nu au activitate de kinază, dar interacționează cu kinazele prin intermediul domeniului lor intracelular atunci când sunt activați de ligand (receptor TNF) (vezi Figura 3.5 și Caseta 3.2).

Mulți receptori pot semnala doar atunci când se adună ca un complex multimeric. Mutațiile care interferează cu asamblarea multimerului receptorului funcțional pot duce la boală. De exemplu, mutațiile receptorului de insulină care inhibă dimerizarea duc la rezistența la

insulină în copilărie și la eșecul creșterii. În schimb, unele mutații ale genei receptorului 2 al factorului de creștere a fibroblastelor (FGFR2) provoacă dimerizare în absența legării ligandului, ducând la creșterea excesivă a osului și la o formă autosomal dominantă de craniosinostoză numită sindromul Crouzon.

Devine din ce în ce clar că proiecțiile specializate pe suprafața celulei cunoscute sub numele de cili sunt esențiale pentru semnalizarea normală în multe țesuturi. Cilii pot fi mobili sau nemobili. Cilii mobili sunt esențiali pentru funcționarea normală a tractului respirator, cu dischinezia ciliară primară (PCD) având ca rezultat bronșiectazie cu debut precoce din cauza eșecului în curățarea secrețiilor pulmonare. PCD este de obicei asociată cu situs inversus (inversarea lateralității stânga-dreapta) ca urmare a eșecului unui proces de semnalizare specific în embriogeneza foarte timpurie. Mutațiile proteinelor care sunt esențiale pentru formarea sau funcționarea nemotile a cililor sunt responsabile pentru un număr mare de tulburări autozomale recesive cunoscute în mod colectiv sub denumirea de ciliopatii, care sunt asociate în mod obișnuit cu dizabilități intelectuale, displazie chistică renală și degenerare a retinei. De exemplu, în sindromul Bardet-Biedl, mutațiile într-o serie de gene care codifică structura ciliară provoacă polidactilie, obezitate, hipogonadism, retinită pigmentară și insuficiență renală.

Diviziunea celulară, diferențierea și migrarea

În țesuturile normale, molecule precum hormonii, factorii de creștere și citokinele oferă semnalul de activare a ciclului celular, un program controlat de evenimente biochimice care culminează cu diviziunea celulară. În prima fază, G1, are loc sinteza componentelor celulare necesare completării diviziunii celulare. În faza S, celula produce o copie identică a fiecărui cromozom - care poartă informația genetică a celulei - printr-un proces numit replicare ADN. Celula intră apoi în G2, când orice erori din ADN-ul replicat sunt reparate înainte de a trece la mitoză, în care copii identice ale tuturor cromozomilor sunt segregate în celulele fiice. Progresia de la o faza la alta este strict controlata de punctele de control ale ciclului celular. De exemplu, punctul de control dintre G2 și mitoză asigură că tot ADN-ul deteriorat este reparat înainte de segregarea cromozomilor. Eșecul acestor procese de control este un factor crucial în patogeneza cancerului, așa cum se discută în Capitolul 11 (p. 262).

În timpul dezvoltării, celulele trebuie să devină progresiv mai puțin asemănătoare unei celule stem și să dobândească configurația morfologică și biochimică a țesutului la care vor contribui. Acest proces se numește diferențiere și se realizează prin activarea genelor specifice țesutului și inactivarea sau tăcere a genelor care mențin celula într-o stare progenitoare. Acest proces epigenetic permite celulelor care conțin același material genetic să aibă structuri și funcții foarte diferite. Programul de diferențiere este adesea deranjat sau parțial inversat în celulele canceroase. Un mecanism similar permite celulelor stem adulte să mențină și să repare țesuturile. Migrarea celulelor este un proces care este, de asemenea, necesar pentru dezvoltare și vindecarea rănilor. Migrația necesită, de asemenea, activarea unui set specific de gene, cum ar fi factorul de transcripție TWIST, care conferă polaritatea

celulei și permit marginea anterioară a celulei să interacționeze cu mediul extracelular pentru a controla viteza și direcția de deplasare. Din nou, acest proces poate fi reactivat în celulele canceroase și se crede că facilitează metastazarea tumorii.

Moartea celulară, apoptoză și senescență

Cu excepția celulelor stem, celulele umane au doar o capacitate limitată de diviziune celulară. Limita Hayflick este numărul de diviziuni prin care o populație celulară poate trece în cultură înainte ca diviziunea să se oprească și celula să intre într-o stare cunoscută sub numele de senescență. Acest „ceas biologic" este de mare interes în studiul procesului normal de îmbătrânire. Bolile umane rare asociate cu îmbătrânirea prematură, numite sindroame progerice, au fost de mare ajutor în identificarea importanței mecanismelor de reparare a ADN-ului în senescență (p. 168). De exemplu, în sindromul Werner, o helicază ADN (o enzimă care separă cele două catene de ADN) este mutată, ceea ce duce la eșecul reparării ADN-ului și la îmbătrânirea prematură. Un mecanism distinct de moarte celulară este observat în apoptoză sau moartea celulară programată.

Apoptoza este un proces activ care are loc în țesuturile normale și joacă un rol important în dezvoltarea, remodelarea țesuturilor și răspunsul imun. Semnalul care declanșează apoptoza este specific fiecărui țesut sau tip de celulă. Acest semnal activează enzimele, numite caspaze, care distrug activ componentele celulare, inclusiv ADN-ul cromozomial. Această degradare duce la moartea celulelor, dar cadavrul celular conține vezicule caracteristice numite corpuri apoptotice. Cadavrul este apoi recunoscut și îndepărtat de celulele fagocitare ale sistemului imunitar, cum ar fi macrofagele, într-o manieră care nu provoacă un răspuns inflamator.

Un al treilea mecanism de moarte celulară este necroza. Acesta este un proces patologic în care mediul celular pierde una sau mai multe dintre componentele necesare viabilității celulare. Hipoxia este probabil cea mai frecventă cauză de necroză.

BOLI GENETICĂ ȘI MOȘTENIRE

Meioză

Meioza este o formă specială de diviziune celulară care apare numai în testiculul post-pubertal și în ovarul fetal și adult (Fig. 3.6). Meioza diferă de mitoză în două moduri principale; există două diviziuni celulare separate și înaintea primei

tată

Mamă

individuală de cromozomi
(omologi)

Replicarea ADN-ului

Cromatide surori

Împerecherea omogenă

Schimbarea
materialului genetic
între omologi:
recombinare

Diviziunile celulare meiotice

Nedisjuncția
cromozomilor este o eroare frecventă
în meioza umană,
care are ca rezultat trisomia
cromozomilor individuali
sau disomia uniparentală
(ambele cromozomi din

părinte singur)

Sperma

Fig. 3.6 Meioză și gametogeneză. Principalele stadii cromozomiale ale meiozei atât la bărbați, cât și la femei. O singură pereche omoloagă de cromozomi este reprezentată în culori diferite. Pasul final este producerea de celule germinale haploide. Fiecare rundă de meioză la bărbat are drept rezultat patru spermatozoizi; la femelă, însă, se produce un singur ovul, întrucât celelalte diviziuni sunt sechestrate la periferia oului matur ca corpi polari periferici.

dintre acestea există schimburi extinse de material genetic între cromozomi omologi, un proces cunoscut sub numele de recombinare. Rezultatul recombinării este că fiecare cromozom pe care un părinte îl transmite descendenților săi este un amestec de cromozomi pe care părintele i-a moștenit de la propria mamă și tată. The

Produșii finali ai meiozei sunt spermatozoizii și ovulul (gameții), care conțin doar 23 de cromozomi: unul din fiecare pereche omoloagă de autozomi și un cromozom sexual. Atunci când un spermatozoid fecundează ovulul, zigotul rezultat se va întoarce astfel la un complement diploid de cromozomi de 46 de cromozomi. Spermatozoizii determină sexul urmașilor, deoarece 50% dintre spermatozoizi vor purta un cromozom X și 50% un cromozom Y, în timp ce fiecare celulă ou poartă un cromozom X.

Etapele individuale ale diviziunii celulare meiotice sunt similare la bărbați și femele. Cu toate acestea, momentul diviziunilor celulare este foarte diferit (vezi Fig. 3.6). La femele, meioza începe în viața fetală, dar nu se finalizează decât după ovulație. Astfel, o singură diviziune celulară meiotică poate dura mai mult de 40 de ani. La bărbați, diviziunea meiotică nu începe până la pubertate și continuă pe tot parcursul vieții. În testicule, ambele diviziuni meiotice sunt finalizate în câteva zile.

Modele de moștenire a bolii

Cinci moduri de moștenire a bolii genetice sunt discutate mai jos și ilustrate în figurile 3.7 și 3.8.

Moștenire autozomal dominantă

Tulburările autozomale dominante rezultă dintr-o anomalie genetică într-una dintre cele două copii (alele) ale unei singure gene. Riscul ca o persoană afectată să transmită o boală autozomală descendenților săi este de 50% pentru fiecare sarcină, deoarece jumătate din gameții individuali afectați (spermatozoizi sau ovule) vor conține cromozomul afectat și jumătate vor conține cromozomul normal. Cu toate acestea, chiar și în cadrul unei familii, indivizii cu aceeași mutație au rareori modele identice de boală din cauza penetranței și/sau expresivității variabile. Penetranța este definită ca proporția de indivizi purtători de alele mutante care dezvoltă fenotipul bolii. Se spune că mutația este complet penetrantă dacă toți indivizii care moștenesc o mutație dezvoltă boala. Expresivitatea descrie nivelul de severitate al fiecărui aspect al fenotipului bolii. Neurofibromatoza de tip 1 (NF1, neurofibromină, 17q11.2) este un exemplu de boală care este complet penetrantă (100%) dar care prezintă o expresivitate extrem de variabilă. Factorii de mediu și/sau variația altor gene care acționează ca modificatori ai funcției genei mutante sunt în mare parte necunoscute. Un bun exemplu de influență a mediului care poate influența profund expresia autosomal dominantă

Bărbat

Femeie

Sex necunoscut

Decedat /X individ y/ (cu vârsta la deces) d 50 y

Parteneri

Separat

Consangvinitate

Gemeni monozigoți

Transmiterea la 50% din descendenți,
independent de sex

Moștenirea recesivă

Consangvinitate

Nașterea mortii

(cu gestatie)

Gemeni dizigoți

SB SB

30 săptămâni 39 săptămâni

Moștenirea recesivă legată de X

Avort spontan, afectat (cu gestație)

Încetarea

16 saptamani

Afectat clinic

Afectat clinic,
mai multe diagnostice

Purtător

Test pre-simptomatic pozitiv

eu

II

III

1

IV

1 2

3 4

Masculii afectați înrudiți prin
femele neafectate

Tulburarea ADN mitocondrial

III

Ambele sexe au fost afectate, dar
moștenite numai prin meioză feminină

Fig. 3.7 Desenarea unui pedigree și modele de moștenire. [A] Principalele simboluri folosite pentru a reprezenta pedigree sub formă de diagramă. [B] Principalele moduri de moștenire a bolii (a se vedea textul pentru detalii).

Fig. 3.8 Amprenta genomică și boli asociate. Mai multe regiuni ale genomului prezintă fenomenul de amprentare, prin care expresia uneia sau a unui grup de gene este influențată de dacă cromozomul este derivat de la mamă sau de la tată; o astfel de regiune se află pe cromozomul 15. A Amprentă normală. În circumstanțe normale, expresia mai multor gene este suprimată (tăcere) pe cromozomul matern (roșu), în timp ce aceste gene sunt exprimate în mod normal de cromozomul patern (albastru). Cu toate acestea, două gene din cromozomul patern (UBE3 și ATP10A) sunt reduse la tăcere. [B] În sindromul Prader-Willi sporadic, există un defect de non-disjuncție pe cromozomul 15 și ambele copii ale regiunii cromozomiale sunt derivate de la mamă (disomie uniparentală maternă). În acest caz, sindromul Prader-Willi apare deoarece există o pierdere a funcției mai multor gene exprimate patern, inclusiv MKRN3, MAGEK2, NON, PWRN2, C15ORF2 și SNURF-SNRNP. C] În sindromul Angelman sporadic, ambele regiuni cromozomiale sunt derivate de la tată (disomie uniparentală paternă) datorită nedisjuncției în timpul meiozei paterne. Ca urmare, ambele copii ale genei UBE3 sunt reduse la tăcere și acest lucru provoacă sindromul Angelman. Rețineți că sindromul poate fi cauzat și de ștergerea acestei regiuni de pe cromozomul matern sau de o mutație cu pierdere a funcției pe copia maternă a UBE3, provocând o formă moștenită a lui Angelman, așa cum este ilustrat în panoul D. [D] Pedigree of a family with herited Angelman's syndrome due to a mutation-of-function UBE3. Moștenirea acestei mutații de la un tată nu provoacă nicio boală (deoarece gena este în mod normal redusă la tăcere în cromozomul patern) (vezi indivizii I-1, II-1, II-3, III-6), dar aceeași mutație moștenită de la mamă provoacă sindromul 52 (indivizii III-3, III-4, IV-4), deoarece această genă este mutată și este singura copie UBE3 exprimată.

boala este observată în declanșarea hiperpirexiei maligne de către agenți anestezici în prezența mutațiilor RYR1. Tulburările autozomale dominante pot fi rezultatul fie al pierderii, fie al câștigării funcției genei afectate. De exemplu, boala renală polichistică a

adulților de tip 1 este cauzată de mutații cu pierdere a funcției în PKD1, care codifică policistina I pe 16p13.1. Neuropatia motrică și senzorială ereditară de tip 1 este cauzată de un număr crescut de copii (rezultând o doză crescută de gene) ale PMP22, care codifică proteina mielină periferică 22 pe 17p11.2.

Moștenire autosomal recesiv

În tulburările autozomale recesive, ambele alele ale unei gene trebuie să fie mutate înainte ca boala să se manifeste la un individ, iar un individ afectat trebuie să moștenească o alelă mutantă de la fiecare părinte. Ceea ce distinge bolile autozomale dominante și cele recesive este faptul că purtarea unei alele mutante nu produce un fenotip de boală. Tulburările autosomale recesive sunt rare la majoritatea populațiilor. De exemplu, cea mai frecventă tulburare gravă autozomal recesiv în Marea Britanie este fibroza chistică, care are o incidență la naștere de 1: 2000. Frecvența tulburărilor autosomal recesive crește odată cu gradul de consangvinizare al unei populații deoarece riscul de a moșteni aceeași alele mutante de la ambii părinți (homozigozitate) este crescut. Calcularea riscului genetic pentru o tulburare autozomal recesivă complet penetrantă este simplă. Fiecare sarcină ulterioară a unui cuplu care a avut un copil anterior afectat de o tulburare autosomal recesiv va avea un risc de 25% (1 : 4) de a fi afectat; o persoană sănătoasă care are un frate cu o tulburare autozomal recesiv va avea 2/3 șanse de a fi purtător. Riscul ca un individ afectat să aibă copii cu aceeași afecțiune este de obicei scăzut, dar depinde de rata purtătorilor alelei mutante în populație.

Moștenirea legată de X

Bolile genetice cauzate de mutații ale cromozomului X au caracteristici specifice. Bolile legate de X sunt în mare parte recesive și limitate la bărbați care poartă alela mutantă. Acest lucru se datorează faptului că bărbații au doar un cromozom X, în timp ce femelele au doi. Astfel, femelele care poartă o singură alelă mutantă sunt în general neafectate. Ocazional, purtătoarele de sex feminin pot prezenta semne ale unei boli legate de X din cauza unui fenomen numit inactivare X deformată. Toți embrionii de sex feminin, de aproximativ 100 de celule, inactivează stabil unul dintre cei doi cromozomi X din fiecare celulă. Acest proces este aleatoriu în fiecare celulă dar dacă, întâmplător, există o inactivare disproporționată a cromozomilor X normali purtători de alela normală, atunci va fi mai probabil o femeie purtătoare afectată, un exemplu extrem fiind cazurile rare de femele purtătoare afectate de distrofia musculară Duchenne. Tulburările recesive legate de X au un model de moștenire recunoscut, cu transmitere a bolii de la femelele purtătoare la bărbații afectați și absența transmiterii de la tată la fiu. Riscul ca o femeie purtătoare să aibă un copil afectat este de 25% (1: 4; jumătate din descendenții ei de sex masculin). Dacă statutul de purtător al unei femei este neclar, atunci riscul poate fi modificat de informații condiționate, așa cum s-a discutat în secțiunea de mai sus cu boala autozomal dominantă. Teorema lui Bayes este folosită în mod obișnuit pentru a calcula astfel de riscuri modificate și acest lucru este discutat mai detaliat mai târziu în acest capitol (p. 68).

Moștenirea mitocondrială

Moștenirea tulburărilor ADNmt se caracterizează prin transmitere de la femei, dar bărbații și femeile sunt în general afectați în mod egal. Spre deosebire de celelalte modele de moștenire menționate mai sus, moștenirea mitocondrială nu are nimic de-a face cu meioza, ci reflectă faptul că ADN-ul mitocondrial este transmis de ovocite. Tulburările mitocondriale tind să fie foarte variabile în penetranță și expresivitate în cadrul familiilor, iar acest lucru este explicat în mare parte de faptul că doar o proporție din mai multe molecule de ADNmt din mitocondrii conțin mutația cauzală (gradul de heteroplasmie ADNmt).

Moștenirea și amprentarea epigenetică

Au fost identificate mai multe regiuni cromozomiale (loci) în care represiunea genică este moștenită într-o manieră specifică părintelui de origine; acestea se numesc loci imprimate. În cadrul acestor loci alelele paterne ale unei gene pot fi active în timp ce cea maternă poate fi redusă la tăcere, sau invers (vezi Fig. 3.8). Mutațiile din loci imprimați conduc la un model de moștenire foarte neobișnuit în care fenotipul este manifest doar dacă este moștenit de la părintele care contribuie cu alela activă din punct de vedere transcripțional (vezi Fig. 3.8). Exemple de aceste tulburări sunt date în Caseta 3.3.

Clase de variante genetice

Există multe clase diferite de variație în genomul uman (Figurile 3.9 și 3.10). Variațiile genetice rare care duc la o boală sunt denumite în general mutații, în timp ce variațiile comune și cele care nu provoacă boală sunt denumite polimorfisme. Aceste tipuri diferite de variație sunt clasificate în continuare după dimensiunea segmentului ADN implicat și/sau prin mecanismul care dă naștere variației.

Substituții de nucleotide

Înlocuirea unei nucleotide cu alta este cel mai comun tip de variație în genomul uman. În funcție de frecvența și consecințele funcționale ale acestora, aceste modificări sunt cunoscute ca o mutație punctuală sau un polimorfism de un singur nucleotide (SNP). Ele apar prin încorporarea greșită a unei nucleotide în timpul sintezei ADN sau prin acțiunea unui mutagen chimic. Când aceste substituții apar în ORF-urile unei gene care codifică proteine, ele sunt clasificate în continuare în:

sinonim - rezultând o modificare a codonului, dar nicio modificare a aminoacidului și, prin urmare, nici un fenotip

missense - modificarea unui codon, rezultând o modificare a aminoacizilor în proteină

prostii - introducerea unui codon stop prematur, rezultând trunchierea proteinei

splicing - care are loc la joncțiunea unui intron și un exon, afectând astfel în mod negativ splicing-ul.

Exemple de aceste tipuri de variații sunt prezentate în figurile 3.9 și 3.10.

Fig. 3.9 Diferite tipuri de mutații care afectează exonii codificatori. A] Secvență normală. [B] O substituție de nucleotide sinonimă care schimbă baza a treia a unui codon; secvența de aminoacizi rezultată este neschimbată. [C] O mutație greșit în care substituția de nucleotide are ca rezultat o schimbare a unui singur aminoacid din secvența normală (AAG) care codifică lizina la glutamina (CAG). [D[Inserarea unui rest G (în casetă) provoacă o mutație de deplasare a cadrelor, modificând complet secvența de aminoacizi în aval. Acest lucru duce de obicei la o mutație cu pierderea funcției. [E] O mutație fără sens care are ca rezultat o schimbare unică de 54 de nucleotide de la un codon de lizină (AAG) la un codon de oprire prematură (TAG).

[Un normal

ARNm ADN

Proteină

Site donator de îmbinare

Site acceptor de îmbinare

Exon >|-< Intron Exon

ATG GCC GGGGTA GGG CGG TAG TTAG AAG TGT AGT GGT GTT

AUG GCC GGG*AAG TGU AGU GGU GUU Met Ala Gly Lys Cys Ser Gly Vai

Proteine anormale cu codon stop prematur

Fig. 3.10 Mutații ale locului de îmbinare. A] Se arată secvența normală, ilustrând doi exoni și intronul intermediar (albastru) cu situsurile donor de îmbinare (AG) și acceptoare de îmbinare (GT) subliniate. În mod normal, intronul este îndepărtat prin splicing pentru a da ARNm matur care codifică proteina. B] Într-o mutație a locului de îmbinare, locul donor este mutat. Ca rezultat, splicing-ul nu mai are loc, ceea ce duce la citirea ARNm în intron, care conține un codon de terminare prematur în aval de mutație.

Inserari si stergeri

Una sau mai multe nucleotide pot fi inserate sau pierdute într-o secvență de ADN, rezultând un polimorfism sau o mutație de inserție/deleție (indel) (vezi Fig. 3.9). Dacă o modificare a indel afectează una sau două nucleotide în ORF a unei gene care codifică proteine, aceasta poate avea consecințe grave deoarece secvența triplă de nucleotide a codonilor este perturbată, rezultând o mutație de deplasare a cadrelor. Efectul asupra genei este de obicei sever deoarece secvența de aminoacizi este total perturbată.

Mutație repetată în tandem simplă

Se crede că variațiile în lungimea repetărilor simple în tandem ale ADN-ului apar ca rezultat al alunecării ADN-ului în timpul meiozei și sunt denumite repetări microsatelit (mici) sau minisateliți (mai mari). Aceste repetări sunt instabile și se pot extinde sau contracta în diferite generaţii. Această instabilitate este proporţională cu dimensiunea repetării inițiale, prin aceea că repetările mai lungi tind să fie mai instabile. Mulți microsateliți și minisateliți

apar în introni sau în regiuni cromozomiale dintre gene și nu au efecte adverse evidente. Cu toate acestea, unele boli genetice, inclusiv boala Huntington și distrofia miotonică, sunt cauzate de repetări ale microsateliților, care duc la duplicarea aminoacizilor în produsul genetic afectat sau afectează expresia genei (Caseta 3.4).

Copiați variațiile numărului

Variația numărului de copii ale unui segment individual al genomului față de conținutul obișnuit diploid (două copii) poate fi clasificată în funcție de dimensiunea segmentului implicat. Rareori, indivizii pot câștiga sau pierde un cromozom întreg. Asemenea anomalii cromozomiale numerice apar cel mai frecvent printr-un proces cunoscut sub numele de non-disjuncție meiotică (caseta 3.5). Aceasta este cea mai frecventă cauză a sindromului Down, care rezultă din trisomie (trei copii) ale cromozomului 21.

De asemenea, apar inserții sau deleții mari ale ADN-ului cromozomial și sunt de obicei asociate cu dizabilități de învățare și/sau malformații. Astfel de anomalii cromozomiale structurale apar ca rezultat a două procese diferite:

îmbinare de capăt neomolog

recombinare omoloagă non-alelic.

Rupele dublu catenare aleatorii ale ADN-ului sunt un proces necesar în recombinarea meiotică și apar, de asemenea, în timpul mitozei la o rată previzibilă. Rata acestor pauze este crescută dramatic prin expunerea la radiații ionizante. Când apar astfel de întreruperi, ele sunt de obicei reparate cu acuratețe prin mecanisme de reparare a ADN-ului din interiorul celulei. Cu toate acestea, o proporție de rupturi suferă unirea finală neomologă, ceea ce are ca rezultat unirea a două segmente de ADN care nu sunt în mod normal contigue. Dacă fragmentele unite provin de la cromozomi diferiți, aceasta duce la o translocare. Dacă sunt din același cromozom, aceasta va avea ca rezultat inversarea, duplicarea sau ștergerea unui fragment cromozomial (Fig. 3.11). Inserțiile și delețiile mari pot fi vizibile citogenetic ca deleții sau dublări cromozomiale. Dacă anomaliile sunt prea mici pentru a fi detectate prin microscopie, ele sunt denumite microdeleții și microduplicari. Multe sindroame de microdeleție au fost descrise și cele mai multe provin din recombinarea omoloagă non-alelica între repetări ale secvențelor de ADN foarte asemănătoare, ceea ce are ca rezultat cromozomi identici.

Notă Bolile repetate triplete se împart în două grupe majore: cele cu boală rezultată din expansiunea repetărilor [CAG]n în ADN-ul codant, rezultând mai multe resturi de glutamină adiacente (tracturi de poliglutamină) și cele cu repetări necodante. Acestea din urmă tind să fie mai lungi. Părinții neafectați prezintă de obicei lungimi de alele „pre-mutație" care sunt chiar peste intervalul normal. (AD/AR = autosomal dominant/recesiv; UTR = regiune netradusă; XL = X-linked)

3.5 Tulburări cromozomiale și ale genelor adiacente

anomalii - și sindroame clinice - care apar la indivizi neînrudiți (vezi Fig. 3.11 și Caseta 3.5).

Variante polimorfe ale numărului de copii

Pe lângă anomaliile cromozomiale structurale care cauzează boli menționate mai sus, există și un număr considerabil de CNV polimorfe care există ca polimorfisme genetice comune la oameni. Acestea implică duplicarea unor segmente mari ale genomului, care conțin adesea mai multe gene și elemente de reglare. Aceste duplicări rezultă, de obicei, din recombinarea omoloagă non-alelica prin alinierea greșită a tandemului

Convențional
(microscopie cu lumină)

Stimularea mitogenului folosind PHA ►

Pata Giemsa
„G banding”

Probă de sânge

G0

Capcană pentru colchicină

IB

Cromozom

—23 —21

— 12

12

21.1

21.3

21.2

31

33

—34,2

P

-Cen

q

Metacentric

Cromozom

14

Translocarea reciprocă

Translocarea Robertsonian Inversions

Ștergeri Duplicari

Terminal interstițial în tandem inversat

—13 (sa) p ~11.2—Cen

12

■ —31

—32.2

Acrocentric

N / A

|C Mecanism care stă la baza ștergerii recurente și a duplicării: recombinare omoloagă non-alelic

ADN-ul se repetă

Cromozomul matern

Cromozomul patern

Fig. 3.11 Analiza cromozomiala si tulburari cromozomiale structurale. A] Cum se efectuează analiza cromozomilor. Începând cu o probă de sânge, celulele albe sunt stimulate să se dividă prin adăugarea mitogenului fitohemaglutinină (PHA), iar colchicina este folosită pentru a prinde celulele în metafază, ceea ce permite observarea cromozomilor folosind microscopia luminoasă după colorarea cu Giemsa, rezultând un model de bandă. B] Cum sunt descrise anomaliile cromozomiale structurale. Cromozomii umani pot fi clasificați ca metacentrici dacă centromerul este aproape de mijloc sau acrocentrici dacă centromerul este la capăt. Benzilor fiecărui cromozom li se atribuie un număr, începând de la centromer și de-a lungul brațului scurt (p) și brațului lung (q). Translocațiile și inversiunile sunt anomalii cromozomiale structurale echilibrate în care nu lipsește niciun material genetic, dar este în ordine greșită. Translocările pot fi împărțite în reciproce (schimb direct de material cromozomial între cromozomii neomologi) și Robertsonian (fuziunea cromozomilor acrocentrici). Delețiile și dublările pot apărea și datorită recombinării omoloage non-alelice (ilustrată în panoul C). Delețiile sunt clasificate ca interstițiale dacă se află în interiorul unui cromozom și terminale dacă regiunea terminală a cromozomului este afectată. Dublările pot fi fie în tandem (unde fragmentul duplicat

este orientat în direcția corectă), fie inversat (unde fragmentul duplicat este în direcția greșită). (N = normal; A = anormal) C] O eroare comună de recombinare meiotică, cunoscută sub numele de recombinare omoloagă non-alelic, poate apărea (panoul din dreapta), rezultând într-o deleție pe un cromozom și o duplicare în cromozomul omolog. Eroarea este indusă de repetări în tandem în secvențele ADN (verde), care se pot alinia greșit și se pot lega unul de celălalt, „păcălindu-l" astfel ADN-ul să creadă că împerecherea înainte de recombinare este corectă.

elemente ADN repetate în cromozom în timpul recombinării (vezi Fig. 3.11). Consecințele CNV asupra bolilor genetice nu au fost pe deplin explorate, deși studii recente au arătat o asociere puternică între un număr crescut de copii ale genei FCGR3B și riscul de lupus eritematos sistemic.

Consecințele variației genetice

Variantele genetice pot fi, în general, clasificate în trei grupe:

cele asociate cu nicio modificare detectabilă a funcției genelor (variante neutre)

cele care provoacă o pierdere a funcției produsului genetic

cele care determină un câștig de funcție a produsului genetic.

Consecința unei mutații individuale depinde de mulți factori, inclusiv tipul de mutație, natura produsului genetic și poziția variantei în proteină. Mutațiile pot avea efecte profunde sau efecte subtile asupra funcției genelor și celulelor (caseta 3.6). Variante

3.6 Exemple de boli recesive cauzate de variante genetice comune*

care au efecte profunde sunt responsabile de bolile genetice „clasice", în timp ce cele cu efecte subtile pot contribui la patogeneza bolilor complexe cu o componentă genetică.

Mutații cu pierdere a funcției

Aceste mutații fac ca funcția normală a unei proteine să fie redusă sau pierdută. Ștergerea întregii gene este exemplul cel mai extrem, dar același fenotip poate fi observat cu o mutație fără sens sau cu schimbare de cadre la începutul ORF. Mutațiile missens care modifică un

domeniu critic în cadrul proteinei pot duce, de asemenea, la pierderea funcției. În bolile autozomale recesive, mutațiile care nu duc la nicio funcție proteică sunt cunoscute ca mutații nule. Dacă mutațiile cu pierderea funcției conduc la o boală autosomal dominantă, mecanismul genetic este cunoscut sub numele de haploinsuficiență și indică faptul că ambele copii funcționale ale genei sunt necesare pentru funcționarea celulară normală. Mutațiile în PKD1 sau PKD2 care cauzează boala renală polichistică autozomal dominantă la adulți sunt în mare parte pierderi ale funcției.

Câștig-de-funcție și mutații negative dominante

Mutațiile câștig-de-funcție și cu efect dominant-negativ sunt cel mai frecvent rezultatul mutației missens sau al ștergerilor în cadru, dar pot fi cauzate și de mutații de expansiune repetă triplet. Câștigarea funcției rezultă în cazul în care o mutație modifică structura proteinei, determinând activarea funcției sale normale, determinând-o să interacționeze cu un nou substrat sau determinând-o să își schimbe funcția normală. Activarea constitutivă a receptorilor factorului de creștere a fibroblastelor prin mutația missense, care duce la multe tulburări, cum ar fi acondroplazia, este un exemplu de mutație cu câștig de funcție. Mutațiile dominante negative sunt modificări heterozigote care au un efect mai dăunător asupra funcției proteinei decât o mutație „nulă” heterozigotă. De exemplu, mutațiile heterozigote în FBN1 provoacă sindromul Marfan prin producerea unei proteine cu o secvență anormală de aminoacizi care perturbă asamblarea normală a microfibrilelor. În comparație, pierderea completă a funcției unei alele a FBN1 este de obicei complet benignă.

Polimorfisme

Un polimorfism este definit ca o modificare a secvenței de nucleotide care există cu o frecvență a populației mai mare de 1%. Cele mai frecvente polimorfisme sunt neutre (vezi mai jos), dar unele provoacă modificări subtile în expresia genelor sau în structura și funcția proteinelor (vezi Caseta 3.15, p. 69). Se crede că aceste polimorfisme duc la variații ale fenotipului în cadrul populației generale, inclusiv variații în susceptibilitatea la boli comune. Un exemplu este polimorfismul genei SLC2A9 care nu numai că explică o proporție semnificativă a variației populației normale în concentrația de urat seric, dar predispune și purtătorii de alele „cu risc ridicat” la dezvoltarea gutei. Alte exemple sunt enumerate în Caseta 3.6.

Variante neutre

Marea majoritate a variațiilor din genomul uman nu au niciun efect perceptibil asupra celulei sau organismului. Acest lucru se poate datora faptului că variația este necodificatoare, care are loc în afara genei, dar în interiorul unui intron, sau se află în regiunile codificatoare ale unei gene, dar nu modifică aminoacidul din cauza unei substituții sinonime la baza a treia a codonului (vezi Fig. 3.9). Unele variații care modifică aminoacidul pot fi complet tolerate în ceea ce privește funcția proteinei.

Selecția evolutivă

Variantele genetice joacă un rol important în selecția evolutivă; unele sunt avantajoase pentru un organism, rezultând o selecție pozitivă prin evoluție prin îmbunătățirea aptitudinii reproductive. Cu toate acestea, variațiile care scad capacitatea de reproducere devin mai puţin frecvente și sunt excluse prin evoluție. Având în vedere această paradigmă simplă, ar fi tentant să presupunem că mutațiile comune sunt toate avantajoase și toate mutațiile rare sunt patogene. Din păcate, este adesea dificil să clasificăm orice mutație comună ca fiind avantajoasă sau dăunătoare - sau, într-adevăr, neutră. Mutațiile care sunt avantajoase la începutul vieții și astfel îmbunătățesc capacitatea de reproducere pot fi dăunătoare în viața ulterioară. Pot exista mutații care sunt avantajoase pentru supraviețuire în anumite condiții (de exemplu, foamete sau pandemie), care pot fi dezavantajate în circumstanțe mai benigne, având ca rezultat o predispoziție la obezitate sau tulburări autoimune. Această complexitate de echilibrare a selecției prin evoluție este probabil să fie o caracteristică importantă a geneticii bolii comune.

Boala genetică constituțională

Toate bolile genetice familiale sunt cauzate de mutații constituționale, care sunt moștenite prin linia germinativă.

Cu toate acestea, mutații diferite ale aceleiași gene pot avea consecințe diferite, în funcție de mecanismul genetic care stă la baza acelei boli. Aproximativ 1% din populație poartă mutații constituționale care cauzează boli.

Eterogenitate alelică

Eterogenitatea alelică este cazul în care mai multe mutații diferite provoacă același fenotip. Acest lucru este observat în aproape toate bolile genetice. În polipoza coli adenomatoasă familială, delețiile întregii gene, mutațiile nonsens, mutațiile frameshift și unele mutații missens au ca rezultat exact același fenotip, deoarece toate provoacă pierderea funcției genei FAP de pe cromozomul 5q. Multe alte tulburări mendeliane arată acest fenomen cu mutații cu pierdere a funcției, inclusiv boala renală polichistică a adultului (PKD1, 16p13; PKD2, 4q21). Eterogenitatea alelică poate fi observată și în câștigul de funcție și mutațiile dominant-negative. În tulburările de țesut conjunctiv, mutațiile dominant-negative sunt aproape întotdeauna mutații greșit sau deleții sau inserții în cadru, deoarece proteina aberantă trebuie făcută pentru ca boala să se manifeste. În majoritatea bolilor cauzate de mutații cu câștig de funcție, eterogenitatea alelică este sever limitată. Un bun exemplu în acest sens este acondroplazia, în care mutațiile în FGFR3 sunt limitate la câțiva codoni specifici care provoacă activarea constitutivă a receptorului care este necesar pentru a provoca boala.

Eterogenitatea locului

Eterogenitatea locului este cazul în care un fenotip similar rezultă din mutații în mai multe gene diferite. Unul dintre cele mai bune exemple este retinita pigmentară, care poate apărea ca urmare a mutațiilor a peste 75 de gene, fiecare având o locație cromozomială diferită.

Mutații de novo

Deși marea majoritate a mutațiilor constituționale sunt moștenite, fiecare gamet va conține mutații care au apărut ca urmare a meiozei; acestea se numesc mutații de novo. Fiecare individ are aproximativ 70 de mutații de novo împrăștiate în genomul său. Acest lucru se întâmplă în fiecare generație și este probabil necesar pentru ca evoluția să aibă loc. Majoritatea sunt neutre, dar astfel de mutații pot provoca și boli umane. Mutațiile de novo provoacă tulburări congenitale severe, cum ar fi displazia tanatoforică (mutația de creștere a funcției FGFR3), anoftalmia bilaterală (haploinsuficiență SOX2), displazia campomelică (pierderea funcției SOX9) (Fig. 3.2) și forma severă de osteogeneză imperfectă (mutații dominante COLA12A1 sau mutații COLA12A1 negative).

Boală genetică somatică

Mutațiile somatice nu sunt moștenite, ci apar în timpul diviziunilor celulare mitotice postzigotice în orice moment de la dezvoltarea embrionară până la vârsta adultă târzie. Un exemplu al acestui fenomen este displazia fibroasă poliostotică (sindromul McCune-Albright), în care o mutație somatică a genei GS alfa determină activarea constitutivă a semnalizării receptorului în aval de mulți receptori cuplați cu proteina G, rezultând leziuni focale în schelet și disfuncție endocrină (p.

Cel mai important exemplu de boală umană cauzată de mutații somatice este cancerul. Aici, mutațiile „driver" apar în cadrul genelor care sunt implicate în reglarea diviziunii celulare sau apoptozei, ducând la creșterea anormală a celulelor și formarea tumorii. Cele două categorii generale de mutații care cauzează cancer sunt mutațiile de creștere a funcției în genele care promovează creșterea (oncogene) și mutațiile cu pierdere a funcției în genele de suprimare a creșterii (gene supresoare de tumori). Indiferent de mecanismul care acționează, majoritatea tumorilor necesită o mutație inițială într-o singură celulă care poate scăpa apoi de controalele normale de creștere. Această celulă se replic mai frecvent sau nu reușește să sufere moarte programată, rezultând în expansiune clonală. Pe măsură ce dimensiunea clonei crește, una sau mai multe celule pot dobândi mutații suplimentare care conferă un avantaj suplimentar de creștere, ducând la proliferarea acestor subclone, ceea ce poate duce în cele din urmă la cancer metastatic agresiv. Mașinaria complexă de autoreglare a celulei înseamnă că, de obicei, este necesară mai mult de o mutație pentru a produce o tumoare malignă (vezi Fig. 11.3, p. 264). De exemplu, dacă o mutație are ca rezultat activarea unei gene a factorului de creștere sau a unui receptor, atunci acea celulă se va replica mai frecvent ca rezultat al stimulării autocrine. Cu toate acestea, această celulă mutantă va fi în continuare supusă unor puncte de control ciclului celular normal pentru a promova integritatea ADN-ului în descendența sa. Dar dacă mutații suplimentare în aceeași celulă au ca rezultat puncte de control defectuoase a ciclului celular, aceasta va acumula rapid mutații suplimentare, care pot permite creșterea complet nereglementată și/sau separarea de matricea și atașamentele celulare și/sau rezistența la apoptoză. Pe măsură ce creșterea celulară devine din ce în ce mai dereglată, celulele se dediferențiază, își pierd răspunsul la mediul normal de țesut și încetează să asigure o segregare cromozomială mitotică adecvată. Aceste procese se combină pentru a genera caracteristicile maligne

clasice ale creșterii dezorganizate, niveluri variabile de diferențiere și anomalii cromozomiale numerice și structurale. O creștere a ratei mutațiilor somatice poate apărea la expunerea la mutageni externi, cum ar fi lumina ultravioletă sau fumul de țigară, sau dacă celula are defecte în sistemele de reparare a ADN-ului. Prin urmare, cancerul afectează procesele fundamentale ale biologiei moleculare și celulare.

În multe sindroame de cancer familial, mutațiile somatice acționează împreună cu o mutație moștenită pentru a provoca cancer. Sindroamele de cancer familial se pot datora mutațiilor cu pierderea funcției în genele supresoare de tumori sau genele care codifică enzimele de reparare a ADN-ului. În bolile de reparare a ADN-ului, mutațiile moștenite cresc rata mutațiilor somatice. Mutațiile autozomale dominante ale genelor care codifică componente ale sistemelor specifice de reparare a ADN-ului sunt cauze relativ frecvente ale cancerului de colon familial și al cancerului de sân (de exemplu, BRCA1). Tulburările de reparare a ADN-ului autosomal recesiv sunt rare și sunt asociate cu pierderea aproape completă a enzimelor de reparare a ADN-ului. Aceasta este de obicei asociată cu o tulburare degenerativă severă cu mai multe fațete, cu susceptibilitate la cancer ca componentă semnificativă (de exemplu, xeroderma pigmentosum, p. 267).

Sindroamele canceroase sunt, de asemenea, cauzate de mutații cu pierdere a funcției în genele supresoare de tumori. La nivel celular, pierderea unei copii funcționale a unei gene supresoare tumorale nu are consecințe funcționale, deoarece celula este protejată de copia normală rămasă. Cu toate acestea, o mutație somatică care afectează alela normală este probabil să apară într-o celulă la un moment dat în timpul vieții, ducând la pierderea completă a activității supresoare tumorale și dezvoltarea unei tumori prin expansiunea clonală a acelei celule. Acest

Mecanismul cu două lovituri (unul moștenit, unul somatic) pentru dezvoltarea cancerului este cunoscut sub numele de ipoteza Knudsen. Acesta explică de ce tumorile s-ar putea să nu se dezvolte timp de mulți ani (sau vreodată) la unii membri ai acestor familii predispuse la cancer. Un alt grup de sindroame canceroase sunt rezultatul mutațiilor de creștere a funcției în genele promotoare tumorale (proto-oncogene).

INVESTIGAREA BOLII GENETICE

Principii generale de diagnostic

Multe boli genetice pot fi diagnosticate printr-o anamneză și o examinare clinică atentă, împreună cu o conștientizare și cunoaștere a bolilor rare. Deși instrumentele de diagnosticare bazate pe ADN sunt acum utilizate pe scară largă, nu toate testele genetice de diagnosticare implică analiza ADN-ului. De exemplu, o electrocardiogramă (ECG) poate stabili diagnosticul în sindromul QT lung sau o ecografie renală poate detecta boala renală polichistică a adultului. Prin definiție, toate testele genetice (indiferent dacă se bazează pe

ADN sau nu) au implicații atât pentru pacient, cât și pentru alți membri ai familiei. Aceste aspecte ar trebui luate în considerare înainte de efectuarea testelor genetice și ar trebui să existe un plan pentru a furniza informații medicale și sprijin membrilor familiei și pentru a organiza orice investigații relevante în aval.

Construirea unui arbore genealogic

Arborele genealogic - sau pedigree - este fundamental pentru diagnosticarea bolilor genetice. Simbolurile de bază și nomenclatura utilizate la desenarea unui pedigree sunt prezentate în Figura 3.7 (p. 51). Un istoric familial de trei generații luat într-un funcționar medical de rutină poate dezvălui informații genetice importante, relevante pentru plângerea prezentă, în special referitoare la cancer.

Un pedigree ar trebui să includă detalii din ambele părți ale familiei, orice istoric de pierdere a sarcinii sau deces a copilului, consanguinitate și detalii despre toate afecțiunile medicale ale membrilor familiei, inclusiv datele de naștere și vârsta la deces.

Este important să știți că un diagnostic dat de un membru al familiei, sau chiar obținut dintr-un certificat de deces, poate fi greșit. Acest lucru este adesea adevărat în cazurile de cancer, unde „stomac” poate însemna orice parte a intestinului, iar „creierul” se poate referi la depozite secundare sau poate fi utilizat acolo unde locul primar nu a fost identificat.

Reacția în lanț a polimerazei și secvențierea ADN-ului

Reacția în lanț a polimerazei (PCR) este o tehnică fundamentală de laborator care amplifică secțiuni țintite ale genomului uman pentru analiza diagnosticului ADN. Aproape orice țesut poate fi folosit pentru extragerea ADN-ului pentru analiza PCR, dar cel mai frecvent se folosește o probă de sânge periferic. PCR este foarte des folosită în asociere cu secvențierea ADN-ului pentru a determina secvența exactă de nucleotide a unei regiuni specifice a unei gene sau cromozom. Principiile PCR sunt prezentate în Figura 3.12. Tehnica secvențierii ADN este utilizată pentru analiza diagnosticului ADN în practica clinică. Până de curând, majoritatea laboratoarelor de diagnostic ADN foloseau secvențierea Sanger pentru diagnostic (Fig. 3.13A), dar

Grunduri

Catenele de ADN se separă

Ciclul _ Grunduri se leagă nr. 1

la ADN

ADN replicat

Catenele de ADN se separă

Ciclu

nu. 2

Primerii se leagă de ADN

ADN replicat

ADN _ .

mostră Probă de polimerază

i +dNTP-uri

Se încălzește 95°C

Răciți ~60°C

Se încălzește ~72°C

Se încălzește 95°C

Răciți ~60°C

Se încălzește ~72°C

Cicluri PCR

Amplificarea exponențială
a ADN-ului între situsurile primerilor

Fig. 3.12 (vezi alăturat) Reacția în lanț a polimerazei. Reacția în lanț a polimerazei (PCR) implică adăugarea unei cantități mici de ADN al pacientului la o reacție care conține primeri (oligonucleotide scurte cu lungimea de 18-21 bp, care se leagă de ADN-ul care flanchează regiunea de interes) și deoxinucleotide fosfați (dATP, dCTP, dGTP, dGTP, dTTP), care sunt utilizate pentru a sintetiza ADN-ul nou, dT. polimeraza. Amestecul de reacție este mai întâi încălzit la 95°C, ceea ce face ca moleculele de ADN dublu catenar să se separe. Reacția este apoi răcită la 50-60°C, ceea ce permite primerilor să se lege la ADN-ul țintă. Reacția este apoi încălzită la 72°C, moment în care polimeraza începe să producă noi catene de ADN. Aceste cicluri se repetă de 20-30 de ori, rezultând amplificarea exponențială a fragmentului de ADN între situsurile primerului. Produsele PCR rezultate pot fi apoi utilizate pentru analize ulterioare - cel mai frecvent secvențierea ADN (vezi Fig. 3.13).

ADN _ .

mostră Polimeraza _ . eşantion jJM-m Primeri ■ + ddNTPs

Molecule noi de ADN terminate prin
încorporarea ddNTP

+ ddNTP-uri

PCR

. . .ATATGCGCAG ATATGGCAG. . .

Cheie

OddATP

OddGTP

OddCTP

OddTTP

ATATGCGCAG

IA AAAAA Al

Cromatograma secvenței ADN

. . .ATATGCGCAG ATATGGCAG. . .

Cele mai mari fragmente migrează cel mai lent

Cel mai mic cel mai rapid

Fragmente detectate prin fluorescență laser

Probă de ADN

Fragment de ADN

Adaptoare ligate

Asamblare automată de citiri bazată pe computer

TTCAGACTAATTGCGCTACTAGACG

CGGTTCAGACTAATTGCGCTACTAGACG

AGACTAATTGCGCTACTAGACGTTC

ACTACCGGTTCAGACTAATTGCGCT

TTCAGACTAATTGCGCTACTAGACG

1

PCR cu primeri specifici adaptorului

Sequencer de generație următoare

ACTACCGGTTCAGACTAATTGCGCTACTAGACGTTC

Secvența finală

Fig. 3.13 Secvențierea ADN-ului. A] Secvențierea ADN-ului Sanger, care este utilizată pe scară largă în diagnosticarea ADN-ului. Aceasta se realizează folosind fragmente de ADN amplificate prin PCR corespunzătoare genei de interes. Reacția de secvențiere este efectuată folosind o combinație dNTP și di-deoxi dNTP marcat fluorescent (ddATP, ddTTP, ddCTP și ddGTP), care devin încorporate în ADN-ul nou sintetizat, provocând terminarea lanțului în acel punct. Produșii de reacție sunt apoi supuși electroforezei capilare și fragmentele de diferite dimensiuni sunt detectate de un laser, producând o cromatogramă de secvență care corespunde secvenței de ADN țintă. B] Secvențierea de generație următoare. Probele de ADN ale pacientului sunt fragmentate și adaptorii legați la fiecare capăt al fragmentului. Reacția de secvențiere este apoi efectuată cu primeri specifici pentru adaptori, așa cum este descris pentru secvențierea Sanger. În secvențierea de generație următoare, totuși, produșii de reacție sunt detectați fără a fi nevoie de electroforeză și asamblați de computer pentru a produce secvența finală citită. Absența electroforezei permite secvențierii de generație următoare să genereze date de 100-1000 de ori mai rapid decât secvențierea Sanger.

Fig. 3.14 Detectarea anomaliilor cromozomiale prin hibridizare fluorescentă in situ (FISH) și hibridizare genomică comparativă (CGH). A Un exemplu de analiză FISH care arată o pereche de cromozom 22 metafază omolog colorată cu un colorant fluorescent albastru. Petele verzi reprezintă o sondă telomerică care s-a hibridizat cu ambele cromatide surori (există două pete pe cromozomul din dreapta, în timp ce în stânga cele două pete se suprapun). Punctul roz arată hibridizarea unei sonde care se mapează la banda 22q11.2. Cromozomul stâng are un semnal normal care este absent în partea dreaptă. Aceasta reprezintă microdeleția asociată cu sindromul velocardiofacial pe cromozomul din dreapta. B] Prezentare generală a hibridizării genomice comparative (CGH). Delețiile și dublările sunt detectate prin căutarea abaterii de la raportul 1: 1 de ADN pacient și control într-o microarray. Rapoartele care depășesc 1 indică dublări, în timp ce rapoartele sub 1 indică ștergeri.

din ce în ce mai mult, aceasta este înlocuită de secvențierea de generație următoare, care are un randament mai mare (Fig. 3.13B).

Evaluarea numărului copiei ADN

Timp de zeci de ani, analiza cromozomilor în metafază prin microscopie luminoasă a fost pilonul de bază al analizei citogenetice clinice pentru a detecta câștigul sau pierderea cromozomilor întregi sau a segmentelor cromozomiale mari (> 4 milioane bp); astfel de anomalii sunt cunoscute colectiv sub numele de aneuploidie. Mai recent, micromatricele întregului genom au înlocuit analiza cromozomală, permițând detectarea rapidă și precisă a câștigului sau pierderii segmentare de ADN în întregul genom (vezi Caseta 3.5, p. 56). Micromatricele constau din rețele dense de secvențe scurte de ADN (sonde) care sunt complementare cu secvențele cunoscute din genom (Fig. 3.14B). Fiecare sondă este fixată într-o poziție cunoscută pe matrice (deseori imprimată pe o lamă de sticlă special acoperită). Proba de ADN marcată fluorescent a pacientului este hibridizată cu matricea, iar rezultatele pentru fiecare sondă sunt citite de un scaner laser. Acest lucru permite construirea unei hărți cu numere de copie a ADN-ului pacientului și identificarea anomaliilor. Multe sindroame recunoscute clinic sunt rezultatul aneuploidiei. Fenotipul specific asociat cu sindroamele de deleție individuale este rezultatul pierderii unei copii a mai multor gene adiacente - un sindrom de genă adiacentă (vezi Caseta 3.5). Hibridizarea fluorescentă in situ (FISH, Fig. 3.14A) poate fi utilizată pentru a confirma deleții sau dublări specifice pe cromozomii de metafază ca urmare a analizei cu microarray.

Metode de evaluare care nu se bazează pe ADN

Deși instrumentele de diagnosticare bazate pe ADN sunt utilizate la majoritatea pacienților cu suspiciune de boală genetică, analiza directă a funcției proteinelor, cum ar fi măsurarea

activității enzimatice specifice, poate fi, de asemenea, utilizată pentru a diagnostica tulburările cu o singură genă. Un exemplu în acest sens este investigarea miopatiei despre care se crede că se datorează defectelor proteinelor complexului 1 mitocondrial (Caseta 3.7). Complexul 1 este format din cel puțin 36 de subunități codificate nuclear și 7 subunități codificate de ADN mitocondrial, iar mutațiile în oricare dintre aceste subunități pot provoca tulburarea, ceea ce face analiza secvenței nepractică ca test clinic de primă linie. În schimb, măsurarea biochimică a proteinelor complexului I al lanțului respirator poate fi analizată cu ușurință în biopsiile musculare, iar aceasta poate fi diagnosticul unei citopatii mitocondriale specifice (vezi Fig. 3.3, p. 45 și Caseta 3.1, p. 46).

Testare genetică în sarcină și testare genetică preimplantare

Testele genetice pot fi efectuate în timpul sarcinii. Teste invazive, cum ar fi amniocenteza și corionica

• Vârsta maternă avansată și un screening seric cu risc ridicat

• Un copil anterior cu o anomalie cromozomală detectabilă sau un părinte cu o anomalie cromozomală, cum ar fi o translocare echilibrată

• Un părinte sau un copil cu o boală genetică pentru care sunt disponibile teste

• Scanare prenatală anormală

3.9 Metode utilizate în testarea prenatală

prelevarea vilozităților, sunt cel mai adesea efectuate pentru a diagnostica afecțiunile care duc la moartea prematură a sugarului sau o dizabilitate severă. Astfel de teste sunt oferite numai după o explicație atentă a riscurilor implicate. Multe cupluri vor folosi rezultatul unor astfel de teste pentru a decide întreruperea sarcinii. Unele indicații pentru testare sunt enumerate în Caseta 3.8; metodele utilizate sunt rezumate în Casetele 3.9 și 3.10. Scanarea cu ultrasunete non-invazivă este oferită tuturor cuplurilor însărcinate și este deosebit de importantă dacă există antecedente de anomalii grave de dezvoltare. Acum este posibil să se testeze celule individuale dintr-un embrion uman în curs de dezvoltare pentru prezența mutațiilor dăunătoare pentru a selecta embrionii neafectați ca parte a procedurilor de fertilizare in vitro. Pe măsură ce gama de teste pentru boli genetice crește, cererea pentru teste prenatale și diagnostic genetic preimplantare este probabil să crească. Există o dezbatere etică considerabilă cu privire la tipurile de boli pentru care astfel de proceduri sunt adecvate.

Testare genetică la copii

Probleme etice apar adesea în ceea ce privește testarea genetică a copiilor. Pentru afecțiuni cu debut în copilărie

EBM 3.10 Screening pentru sindromul Down

„Depistarea antenatală în primul și al doilea trimestru identifică fetușii cu risc de sindrom Down. Testele care au în prezent sensibilitate > 60% și specificitate > 95% includ:

Primul trimestru (11-14 săptămâni): transluciditate nucală; sau transluciditate nucală, gonadotropină corionica umană (hCG) și proteina plasmatică A asociată sarcinii (PAPP-A)

Al doilea trimestru (3-20 săptămâni): triplu test (hCG, a-fetoproteină, estriol neconjugat, uE3)

Alte combinații sunt disponibile pentru utilizare de la 11 la

20 de săptămâni.

Pentru mai multe informații: http://publications.nice.org/antenatal-care-cg62

și pentru care sunt disponibile intervenții medicale utile, este clar important să testați un copil. Un exemplu în acest sens este testarea neonatală pentru fibroza chistică, când terapia precoce reduce progresia bolii (p. 680), sau în neoplazia endocrină multiplă de tip 2B (MEN 2B), când tiroidectomia precoce previne carcinomul tiroidian medular (p. 755). Cu toate acestea, ar trebui evitată testarea unui copil sănătos pentru o tulburare la începutul adultului în care nu există niciun beneficiu din intervenția timpurie. În schimb, copilul ar trebui lăsat să ia propria decizie în cunoștință de cauză ca adult.

Identificarea unei gene a bolii în familii

În familiile cu o boală genetică pentru care gena cauzală este necunoscută, polimorfismele cu un singur nucleotide (SNP) pot fi utilizate pentru a urmări sau „carta" genele bolii folosind o tehnică numită analiză a legăturii la nivelul genomului. Tehnicile bazate pe microarray permit tastarea a peste 500 000 de SNP-uri într-un singur experiment și, prin compararea segregării modelelor de SNP-uri adiacente (numite haplotipuri) la indivizii afectați și neafectați, poate fi identificat „locusul" ADN-ului în care se află gena responsabilă. Încrederea asocierii („legături") cu boala în cauză este influențată de numărul de subiecți studiați, puterea efectului genei asupra bolii și apropierea SNP de gena în cauză. Încrederea poate fi exprimată ca un scor LoD (logaritmul cotelor), care este -log10 al probabilității (valoarea p) de legătură; prin convenție, un scor LoD mai mare de 3 ($p < 0,001$) este considerat semnificativ statistic. Odată ce un locus a fost identificat, poate fi efectuată o cartografiere mai detaliată în cadrul locusului și mutația relevantă poate fi confirmată prin secvențierea genei relevante. În ultimii ani, secvențierea de generație următoare a fiecărui exon din genom (secvențierea exomului) a fost utilizată ca alternativă la analiza de legătură în identificarea mutațiilor care cauzează boli în familii. Indivizii afectați în mod obișnuit din cadrul familiei sunt secvenționați și rezultatele sunt comparate cu membrii familiei neafectați și martorii din populația generală. Pentru o tulburare complet penetrantă, mutația care provoacă boala va fi prezentă la indivizii afectați și nu va fi prezentă la membrii familiei neafectați sau la martorii neînrudiți.

Investigații genetice în populații

Screeningul genetic poate fi aplicat populațiilor întregi. Criteriile de utilizare a screening-ului populației sunt bine stabilite; ele depind de incidența afecțiunilor specifice în populațiile individuale și de dacă este disponibilă o intervenție pentru a ameliora efectele bolii. În Marea Britanie, exemplele includ screening-ul pentru fenilcetonurie și fibroza chistică la nou-născut și screening-ul prenatal pentru defecte ale tubului neural și sindrom Down la femeile însărcinate (vezi Caseta 3.10). Screeningul pentru purtătorii de hemoglobinopatii și boala Tay-Sachs este, de asemenea, efectuat în unele țări în care incidența acestor afecțiuni poate fi suficient de mare pentru a merita screening-ul întregii populații (p. 1031).

Testare genetică predictivă

În absența simptomelor sau semnelor de boală la o persoană cu risc, un test genetic poate fi utilizat pentru a determina dacă acel individ poartă mutația care cauzează boala. Acest lucru este cunoscut sub numele de testare genetică pre-simptomatică sau predictivă. Testele predictive sunt de obicei efectuate pentru tulburările de debut la adulți, cum ar fi sindroamele familiale de cancer și tulburările neurodegenerative, cum ar fi boala Huntington (caseta 3.11), sau când un rezultat pozitiv la copii va afecta screening-ul și managementul, cum ar fi polipoza coli familială (p. 911). Cu toate acestea, apar multe probleme etice complicate cu testarea copiilor și astfel de teste ar trebui să fie efectuate numai de clinicieni cu experiență în utilizarea lor.

În timp ce un test predictiv negativ este în mod clar un rezultat favorabil pentru persoana în cauză, un test pozitiv poate avea consecințe negative semnificative. Acestea ar fi trebuit explicate pe deplin în procesul de consiliere (vezi mai jos) și să includă discriminarea în muncă și efectele psihologice. Dacă se face acest lucru, dovezile actuale sugerează că sechelele psihologice grave sunt mai puțin frecvente.

Testare predictivă pentru boala Huntington

• În prezent, nu poate fi obținut niciun beneficiu medical din cunoașterea stării genetice pre-simptomatice. În această situație, testarea predictivă nu este oferită copiilor, ci este disponibilă pentru adulții capabili

Indivizii au mai multe întâlniri distanțate rezonabil cu un consilier genetic (sau genetician medical sau psihiatru specialist) înainte de testare pentru a se asigura că implicațiile testării sunt pe deplin înțelese.

Este necesar consimțământul complet informat al pacientului înainte de testare, iar persoanele trebuie să fie libere să se retragă de la testare în orice moment

Suportul de urmărire trebuie să fie disponibil și rezultatul nu trebuie dezvăluit nici unei alte persoane fără acordul scris al persoanei testate.

PREZENTAREA PROBLEME ÎN BOLILE GENETICE

Există multe mii de boli cu o singură genă cunoscute. Individual acestea sunt rare, dar colectiv sunt relativ comune. Această diversitate face clinică

Boală genetică și consiliere la bătrânețe

Boală genetică: se poate prezenta pentru prima dată la pacienții vârstnici, de exemplu boala Huntington.

Investigația familială: rămâne esențială în managementul bolii genetice care se prezintă la bătrânețe și trebuie luată în considerare trimiterea către serviciile de genetică clinică.

genetica este o specialitate clinică fascinantă, dar înseamnă că este dificil, dacă nu imposibil, pentru orice clinician individual să memoreze trăsăturile asociate cu toate aceste tulburări. Prin urmare, este important să avem conștientizarea existenței bolilor genetice și unele reguli generale sau „declanșatoare" în minte. Deși tulburările cu o singură genă pot apărea la orice vârstă (caseta 3.12) și pot afecta orice țesut sau sistem de organe, ele au câteva caracteristici generale:

istoric familial pozitiv

vârsta timpurie de debut

implicarea multisistemului

nicio explicație negenetică evidentă.

Este important să recunoaștem orice prezentare clinică neobișnuită și să luăm în considerare boala genetică în contextul constatărilor clinice și al istoricului familial. Cataloagele online accesibile publicului ale bolilor mendeliane pot fi surse utile de posibile diagnostice.

CATEGORII MAJORE DE BOLI GENETICE

Este clar imposibil să discutăm toată boala mendeliană în acest capitol, deoarece există multe mii de tulburări cu un singur gen. Cu toate acestea, categoriile majore de boli genetice care sunt frecvent întâlnite de geneticienii clinici în practica adulților sunt discutate mai jos.

Erori înnăscute ale metabolismului

Erorile înnăscute ale metabolismului (IEM) sunt cauzate de mutații care perturbă funcționarea normală a unei căi biochimice. Un bun exemplu sunt bolile de stocare a glicogenului (vezi Caseta 16.23, p. 450), care sunt cauzate de mutații ale diferitelor gene implicate în reglarea metabolismului glucozei. Majoritatea IEM se datorează mutațiilor cu

pierdere a funcției autosomale sau recesive legate de X în genele care codifică enzime specifice sau cofactori enzimatici. Cunoașterea căii biochimice implicate înseamnă că blocurile specifice au consecințe previzibile, inclusiv deficiența produsului final și acumularea de compuși intermediari. Au fost identificate multe sute de IEM diferite, iar aceste tulburări au contribuit foarte mult la înțelegerea noastră a biochimiei umane. Majoritatea IEM sunt foarte rare și unele sunt limitate la practica pediatrică; cu toate acestea, un număr tot mai mare poate să apară acum în timpul vieții adulte și unele dintre acestea sunt discutate mai jos.

IEM intoxicant

Un subgrup de IEM, denumit „IEM intoxicant", se poate prezenta ca o deteriorare bruscă la un individ anterior bine. Astfel de deteriorări sunt de obicei precipitate

de stres fiziologic, cum ar fi infecție, sarcină, exerciții fizice sau modificări ale dietei. Intoxicația se datorează acumulării de compuși intermediari, solubili în apă, care vor varia în funcție de calea implicată. De exemplu, în tulburările ciclului ureei amoniacul este substanța toxică, în timp ce în boala urinei cu sirop de arțar este aminoacizi cu lanț ramificat. Intoxicația este adesea asociată cu tulburarea echilibrului acido-bazic și, dacă nu este recunoscută și tratată, va duce adesea la insuficiență multi-organică, comă și moarte. În porfirii (Casa 16.32, p. 460), intoxicația este cauzată de o acumulare a metaboliților implicați în sinteza hemului. Diagnosticul acestor tulburări necesită o analiză biochimică de specialitate a sângelui și/sau urinei. În unele tulburări, tratamentul se bazează pe îndepărtarea substanței toxice folosind hemodializă sau conjugare chimică sau prevenirea acumulării ulterioare prin limitarea aportului de precursori, cum ar fi restricția totală a proteinelor în tulburările ciclului ureei și evitarea aportului de aminoacizi cu lanț ramificat în boala de urină cu sirop de arțar. În alte tulburări, cum ar fi porfiria, tratamentul se bazează pe evitarea factorilor precipitanți și pe îngrijirea de susținere (p. 460).

Tulburări mitocondriale

Tulburările producției de energie sunt cel mai frecvent tip de IEM care se prezintă în viața adultă, iar unele dintre aceste tulburări au fost menționate în secțiunea privind funcția mitocondrială (vezi Fig. 3.3, p. 45 și Caseta 3.1, p. 46). Țesuturile care sunt cel mai frecvent afectate în acest grup de afecțiuni sunt cele cu cele mai mari cerințe metabolice de energie, cum ar fi mușchii, inima, retina și creierul. Terapia în acest grup de afecțiuni se bazează pe administrarea de antioxidanți și cofactori, cum ar fi vitamina C și ubichinona, care pot îmbunătăți funcția lanțului respirator.

Tulburări de depozitare

Tulburările de depozitare implică deficit de enzime în căile de degradare lizozomală. Consecințele clinice depind de enzima specifică implicată. De exemplu, boala Fabry, un deficit recesiv legat de X a a-galactozidazei A, are ca rezultat dureri abdominale, diaree

episodică, insuficiență renală și angiokeratom. Boala Niemann-Pick de tip C este cauzată de mutații autosomale recesive cu pierdere a funcției fie în gena NPC1, fie în gena NPC2. Acestea au ca rezultat acumularea de colesterol lizozomal, determinând hepatosplenomegalie, disfagie, pierderea vorbirii, demență foarte precoce, spasticitate și distonie. Un număr tot mai mare de tulburări de stocare sunt tratabile cu terapii de înlocuire a enzimelor sau de epuizare a substratului, făcând conștientizarea și diagnosticarea mai importante. Mai multe detalii despre tulburările specifice sunt furnizate în Capitolul 16 (Casa 16.24, p. 451).

Tulburări neurologice

Deteriorarea neurologică progresivă este una dintre cele mai frecvente manifestări ale bolii genetice la adulți. Aceste boli sunt în mare parte autosomal dominante și pot fi grupate în sindroame neurologice specifice și forme cu debut precoce de entități clinice binecunoscute, non-mendeliane. În ultimul grup, cele mai bune exemple ar fi formele familiale de demență cu debut precoce, boala Parkinson și boala neuronului motor. Tulburările de repetare triplet provoacă un grup interesant de sindroame și au caracteristici specifice care sunt tratate mai jos.

boala Huntington

Boala Huntington (HD) este paradigma tulburărilor de repetare triplet. Această afecțiune se poate prezenta cu o tulburare de mișcare, pierdere în greutate sau simptome psihiatrice (depresie, dependență, psihoză, demență) sau cu o combinație a tuturor celor trei. Boala este rezultatul unei mutații de expansiune repetă triplet [CAG]n în gena HD de pe cromozomul 4. Deoarece CAG este un codon pentru glutamină și această mutație este poziționată în ORF, aceasta are ca rezultat o expansiune a unui tract poliglutamină în proteină. Mutația duce probabil la câștig de funcție, deoarece delețiile genei nu provoacă HD. Funcția proteinei codificate de gena HD nu este pe deplin înțeleasă, dar extinderea repetării la peste intervalul normal de 3-35 are ca rezultat boală neurologică. În general, severitatea bolii și vârsta la debut sunt legate de durata repetării. În HD, atrofia nucleilor caudați și a putamenului este evidentă la imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) a creierului, iar în stadiile ulterioare este de asemenea evidentă atrofia cerebrală. În prezent, nu există nicio terapie care să modifice evoluția bolii, care va fi adesea cauza decesului pacientului. În cadrul familiilor există o tendință ca severitatea bolii să crească și vârsta la debut să scadă din cauza extinderii în continuare a repetății, un fenomen cunoscut sub numele de anticipare. Este mai probabil ca mutația să se extindă prin linia germinativă masculină decât prin meioza feminină.

Alte tulburări de repetare triplet

Alte tulburări neurologice progresive cauzate de mutațiile expansiunii repetate triplete în diferite gene includ mai multe forme de ataxie spinocerebeloasă autosomal dominantă, atrofie dentatorubral-pallidoluysian (DRPLA), boala Machado-Joseph și boala Kennedy. Aceste tulburări de poliglutamină prezintă toate incluziuni intracelulare în celulele afectate.

Se crede că această acumulare poate fi, în sine, dăunătoare și este rezultatul degradării defectuoase a proteinelor. Distrofia miotonică și ataxia lui Friedreich sunt, de asemenea, tulburări de expansiune cu repetare tripletă, dar mecanismul patogenetic asociat cu aceste boli este diferit, deoarece aceste repetări nu se află în regiunile codificatoare ale genelor afectate.

Tulburări ale țesutului conjunctiv

Mutațiile diferitelor tipuri de colagen, fibrilină și elastină alcătuiesc majoritatea afecțiunilor țesutului conjunctiv. Caracteristicile clinice ale acestor tulburări variază, în funcție de funcția structurală și distribuția tisulară a proteinei care este mutată. De exemplu, mutațiile autosomale dominante cu pierderea funcției în gena care codifică elastina cauzează fie stenoză aortică supravalvulară, cutis laxa sau o combinație a ambelor afecțiuni. Cele mai frecvent implicate sisteme sunt:

piele (creșterea sau scăderea elasticității, vindecarea slabă a rănilor)

ochi (miopie, dislocare a cristalinului)

vasele de sânge (fragilitate vasculară)

oase (osteoporoză, displazie scheletică)

articulații (hipermobilitate, luxație, artropatie).

Dificultăți de învățare, dismorfism și malformații

Deficiența cognitivă globală congenitală (numită și handicap mental sau dizabilitate de învățare) afectează aproximativ 3% din populație. Este de obicei împărțit în categorii largi de ușoară până la moderată (IQ 50-70), moderată până la severă (IQ 20-50) și severă până la profundă (IQ < 20). Există cauze importante „de mediu" ale deficienței cognitive globale, inclusiv:

expunerea la teratogen în timpul sarcinii (alcool, anticonvulsivante)

infecții congenitale (citomegalovirus, rubeolă, toxoplasmoză, sifilis)

sechelele prematurității (hemoragie intraventriculară)

leziune la naștere (encefalopatie ischemică hipoxică).

Tulburările genetice contribuie foarte semnificativ la etiologia deficienței cognitive globale. Având în vedere complexitatea dezvoltării creierului, nu este surprinzător faptul că afectarea cognitivă globală prezintă o eterogenitate extremă a locusurilor. Cele mai importante trei grupuri de tulburări sunt analizate mai jos.

Tulburări cromozomiale

Orice câștig sau pierdere semnificativă de material cromozomial autozomal (cunoscut sub numele de aneuploidie) are ca rezultat, de obicei, dificultăți de învățare și alte anomalii fenotipice (vezi Fig. 3.11, p. 57). Sindromul Down este cel mai frecvent întâlnit și cel mai cunoscut dintre aceste tulburări și este cauzat de o doză crescută de gene pe cromozomul 21. Cele mai multe cazuri de sindrom Down se datorează unei anomalii cromozomiale numerice cu trisomia cromozomului 21, de exemplu 47,XX,+21 sau 47,XY,+21. Caracteristicile clinice sunt:

dezvoltare globală întârziată

aspect facial caracteristic

un risc semnificativ de malformații specifice

(defect septal atrioventricular, atrezie duodenală)

o predispoziție la mai multe tulburări cu debut tardiv, inclusiv hipotiroidism, leucemii acute și boala Alzheimer.

Studii recente au arătat că analiza micromatricelor ADN poate identifica anomalii cromozomiale structurale cauzale în 10-25% din cazurile de dizabilități semnificative de învățare. Aceste ștergeri și duplicari sunt în mare parte de novo și unice. Un grup de interes de deleții recurente și duplicare cauzate de evenimente de recombinare omoloagă non-alelice a fost menționat mai sus. Acestea au ca rezultat sindroame specifice de microdeleție sau microduplicare, cum ar fi:

sindromul velocardio-facial datorat deleției 22q11.2 (dificultăți de învățare, malformații ale tractului de ieșire cardiacă, despicătură de palat, aspect facial distinctiv și tulburări imunitare)

Sindromul Williams din cauza deleției 7q11.23 (dificultăți de învățare, stenoză aortică supravalvulară și cutis laxa ușoară ca urmare a ștergerii genei elastinei, aspect facial distinctiv și personalitate prea prietenoasă, vorbăreț).

Sindroame dismorfice

Există câteva mii de sindroame dismorfice diferite; toate sunt rare, dar se caracterizează prin apariția deficiențelor cognitive, malformații și un aspect facial distinctiv - sau „gestalt" - asociat cu diverse alte caracteristici clinice. Punerea unui diagnostic corect este importantă, deoarece are implicații profunde asupra managementului imediat al pacientului, depistarea complicațiilor viitoare și evaluarea riscurilor de recidivă în familie. Examenul clinic rămâne principalul diagnostic și pacientul trebuie adesea evaluat de un clinician specializat în diagnosticul acestor sindroame. Diagnosticul diferențial în sindroamele dismorfice este adesea foarte larg și acest lucru a dus la faptul că diagnosticul asistat de computer devine un instrument clinic stabilit. Au fost stabilite baze de date de dismorfologie, cum ar fi POSSUM și LMD, care sunt cataloage curate ale celor multe mii de entități cunoscute ale sindromului; acestea pot fi căutate pentru a identifica posibile explicații ale combinațiilor neobișnuite de

caracteristici clinice. Diagnosticul clinic poate fi apoi confirmat prin investigații genetice specifice, deoarece a fost identificată baza genetică a unei game largi de sindroame dismorfice.

Handicap mintal legat de X

Handicapul mental legat de X (XLMH) reprezintă aproximativ 10% din cazurile de dizabilități de învățare moderate până la severe. Există peste 100 de gene pe cromozomul X care pot provoca dificultăți de învățare, dar cea mai frecventă tulburare este sindromul X fragil, caracterizat printr-un aspect facial distinctiv, deficit de atenție, hipermobilitate articulară, macro-orhism (dimensiune testiculară crescută) și un decalaj necolorat pe cromozomul X la analiza cromozomilor. X fragil este cauzat de o mutație de expansiune cu repetare tripletă, dar de un tip diferit de tulburările de repetare a poliglutaminei menționate mai sus. Repetarea în sindromul X fragil nu se află în regiunea de codificare și este o expansiune [CGG]n (vezi Caseta 3.4, p. 56). Metilarea repetării extinse are ca rezultat reducerea la tăcere a unei gene specifice numită FMR1, care codifică o proteină de legare a ARN-ului.

Mutații de novo

Tehnologia de secvențiere de ultimă generație a făcut posibilă secvențierea integrală a exomului bazată pe trio, în care sunt analizați individul afectat și ambii părinți. Recent a devenit clar că mutațiile de novo în regiunile codificatoare ale uneia dintre multele gene care sunt implicate în dezvoltarea normală a creierului sunt responsabile colectiv de dizabilitate intelectuală severă la cel puțin 25% dintre pacienții afectați. Secvențierea trio-exomului este astfel probabil să devină un test de diagnostic de primă linie pentru astfel de cazuri în viitorul apropiat.

Sindroame de cancer familial

Majoritatea cancerelor nu sunt moștenite, dar apar ca rezultat al acumulării de mutații somatice, așa cum sa discutat anterior în acest capitol. Cu toate acestea, de multe decenii se recunoaște că unele familii sunt predispuse la unul sau mai multe tipuri specifice de cancer. Persoanele afectate au tendința de a prezenta tumori la o vârstă fragedă și au mai multe șanse de a avea mai multe focare primare de carcinogeneză.

Retinoblastom

Pacienții cu retinoblastom familial autosomal dominant au o mutație moștenită într-o copie a RB

gena, care este un supresor tumoral. Acest lucru predispune puternic indivizii la formarea de retinoblastom la unul sau ambii ochi. Este posibil să se formeze mai multe tumori primare în același ochi și ca retinoblastom să apară în glanda pineală. Dintr-o perspectivă clinică, este important să se monitorizeze ochii și glanda pineală a unor astfel de indivizi în mod regulat, astfel încât tumorile să poată fi tratate devreme și vederea păstrată. Această

genă este exprimată pe scară largă și nu este clar de ce retina este locul principal de oncogeneză în acest sindrom. O incidență crescută a sarcomului osteogen este observată și la persoanele afectate.

Polipoza coli adenomatoasă familială

Polipoza coli adenomatoasă familială (FAP) este o afecțiune autosomal dominantă datorită mutațiilor de inactivare ale genei supresoare tumorale FAP de pe 5q. Se crede că produsul genic modulează o cascadă de semnalizare specifică (semnalizare Wnt) care reglează proliferarea celulară. Purtătorii de mutații dezvoltă de obicei multe mii de polipi intestinali în a doua și a treia decadă și au un risc foarte mare de modificare malignă a colonului. Colectomia profilactică în decada a treia este necesară în majoritatea cazurilor. De asemenea, se recomandă screening-ul regulat pentru polipi din tractul gastrointestinal superior.

Sindromul Li-Fraumeni

Mutațiile heterozigote cu pierderea funcției în gena care codifică p53 cauzează sindromul Li-Fraumeni. Familiile cu această afecțiune au o predispoziție crescută foarte semnificativă la leucemii cu debut precoce, sarcoame și afecțiuni maligne ale sânilor și creierului. Screening-ul pentru tumorile pre-simptomatice în această afecțiune este foarte dificil și are un beneficiu nedovedit, deoarece aproape orice țesut poate fi afectat.

Cancer colorectal ereditar non-polipoz

Cancerul colorectal ereditar non-polipoz (HNPCC) este o tulburare autosomal dominantă care se prezintă cu cancer de colon familial cu debut precoce, care afectează în special colonul proximal. Alte tipuri de cancer, cum ar fi cancerul endometrial, sunt adesea observate în familiile afectate. Această tulburare prezintă o eterogenitate marcată a locusului, deoarece pot apărea mutații în mai multe gene diferite care codifică proteine implicate în repararea nepotrivirii ADN.

Cancerul mamar familial

Cancerul mamar familial este o tulburare autozomal dominantă care se datorează cel mai adesea mutațiilor genelor care codifică fie BRCA1, fie BRCA2. Ambele proteine sunt implicate în repararea ADN-ului. Persoanele care poartă o mutație BRCA1 sau BRCA2 prezintă un risc crescut de apariție precoce a tumorilor mamare și ovariene și necesită un screening regulat pentru ambele afecțiuni. Din cauza riscului foarte mare de cancer, multe femei care poartă aceste mutații aleg să facă mastectomie bilaterală profilactică și ooforectomie în absența unei tumori detectabile.

Xeroderma pigmentoasă

Xeroderma pigmentosum (XP) este numele dat unui grup de afecțiuni rare în care există defecte autozomale recesive în genele de reparare a ADN-ului care se ocupă în primul rând

de efectele radiațiilor neionizante. Pielea este deosebit de implicată, iar pacienții afectați dezvoltă cancer de piele cu o frecvență crescută.

CONSILIERE GENETICĂ

Consilierea genetică oferă informații despre implicațiile medicale și familiale ale unei anumite boli într-un mod clar și nedirectiv. O astfel de consiliere are scopul de a ajuta indivizii să ia decizii informate cu privire la planificarea unei familii, participarea la programe de screening și acceptarea terapiilor profilactice. Consilierea genetică poate fi oferită de un genetician medical, o asistentă medicală de specialitate sau un clinician cu abilități speciale în acest domeniu, cum ar fi un obstetrician sau un pediatru (Caseta 3.13). Percepția riscurilor genetice depinde în mod clar de pericolul perceput. De exemplu, un risc de 5% (sau 1:20) de boală genetică poate fi perceput ca scăzut dacă boala este tratabilă, dar inacceptabil de mare dacă nu.

Problemele specifice întâlnite în consilierea genetică includ:

evaluarea corectă a riscului genetic

identificarea copiilor cu risc de tulburări genetice

creșterea riscurilor genetice asociate consanguinității

non-paternitatea ca o constatare incidentală în ADN.

3.13 Servicii de genetică clinică

Rolul componentului

Testele genetice sunt din ce în ce mai folosite pentru diagnosticarea și predicția bolii mendeliane în context medical, iar astfel de abilități vor deveni din ce în ce mai importante pentru mulți clinicieni.

Riscul genetic este adesea calculat folosind teorema lui Bayes (Casa 1.6, p. 6), care ia în considerare riscul anterior pentru a calcula riscul viitor. Un calcul Bayesian simplu este ilustrat aici. Luați în considerare o femeie care riscă să fie purtătoare a unei boli recesive legate de X. Bunicul și fratele ei sunt afectați, ceea ce o face pe mama ei o purtătoare obligatorie a genelor. Riscul ei de a fi purtător este deci de 50%. Cu toate acestea, ea are doi fii neafectați. Aceste informații pot fi folosite pentru a modifica riscul ei. Probabilitatea anterioară ca ea să fie purtătoare este 1 : 2 și să nu fie purtătoare tot 1 : 2. Probabilitatea condiționată ca ea să aibă doi fii normali dacă ar fi purtător este 1/2 x 1/2, adică 1/4. Dacă nu ar fi purtător, probabilitatea de a avea fii normali este de 1. Din aceasta se poate calcula probabilitatea comună pentru fiecare rezultat (riscul anterior x riscul condiționat): 1/2 x 1/4 (1/8) pentru a fi purtător și 1/2 x 1 (1/2) pentru a nu fi purtător. Riscul final, sau probabilitatea relativă, pentru fiecare rezultat poate fi apoi obținut prin împărțirea

probabilității comune pentru acel rezultat la suma probabilităților comune. Probabilitatea ca ea să fie purtătoare este deci 1/8(1/8 + 1/2) = 1/5 (20%).

GENETICA BOLILOR COMUNE

Multe tulburări comune, precum diabetul, ateroscleroza, hipertensiunea arterială, cancerul, osteoartrita, boala inflamatorie intestinală și osteoporoza, au o componentă genetică importantă, dar nu sunt cauzate de o singură mutație. Acum sunt disponibile tehnici atât pentru măsurarea contribuției, cât și pentru identificarea genelor cu efecte semnificative. Aceasta înseamnă că rezultatul testării genetice începe să aibă un impact asupra diagnosticului, prognosticului și terapiei bolilor comune, iar această tendință este probabil să se extindă semnificativ în anii următori. Unele dintre cele mai utile abordări ale interpretării clinice a aspectelor genetice ale tulburărilor comune sunt prezentate mai jos.

Măsurarea contribuției genetice la boli complexe

Contribuțiile genetice la boli complexe pot fi detectate și cuantificate prin studii pe gemeni și/sau prin analiza grupării familiale. Studiile pe gemeni folosesc diferența de concordanță a bolii dintre gemenii monozigoți (MZ) și dizigoți (DZ) pentru a calcula contribuția genetică. Gemenii MZ sunt identici genetic, în timp ce gemenii DZ, ca toți frații, sunt identici pentru doar aproximativ 50% din variația lor genetică. Cu toate acestea, atât gemenii MZ cât și DZ împărtășesc un mediu intrauterin aproape identic și un mediu postnatal similar. Astfel, orice dovadă a unei concordanțe mai mari a bolii în MZ în comparație cu gemenii DZ este considerată a fi o dovadă a contribuției genetice. Multe boli comune și trăsături cantitative, cum ar fi înălțimea, greutatea, tensiunea arterială și densitatea minerală osoasă, arată rate de concordanță mai mari la gemenii MZ comparativ cu gemenii DZ. Contribuțiile genetice la bolile comune pot fi evaluate și prin studierea incidenței bolii la rudele de gradul I ale indivizilor afectați, în comparație cu populația generală (Fig. 3.15). Diferența de incidență este utilizată pentru a calcula un risc de boală, care este măsurat prin valoarea A,s (caseta 3.14).

Pragul de penetrare (boala se manifestă)

Fig. 3.15 Spectrul bolii genetice: modul în care genotipul influențează fenotipul. O anumită caracteristică sau boală la un individ se poate datora unei anomalii genetice

specifice (boală monogenă) sau poate reflecta mai multe gene predispozătoare (boală poligenică). În fiecare caz, factorii de mediu pot influența în continuare fenotipul; în absența lor, factorii genetici singuri pot fi insuficienti pentru a permite dezvoltarea bolii, rezultând nepenetrare sau penetrare redusă (vezi textul).

Frontierele cercetării în medicina moleculară

3.15 Polimorfisme care predispun la boli comune

Testare genetică în boli complexe

Cele mai frecvente boli sunt determinate de interacțiunile dintre un număr de gene și mediu. În această situație, contribuția genetică la boală este numită poligenică. Până de curând, s-au făcut foarte puține progrese în identificarea variantelor genetice care predispun la boli comune, dar acest lucru a fost schimbat prin apariția studiilor de asociere la nivelul genomului (GWAS). Un GWAS implică de obicei genotiparea multor (> 500 000) markeri genetici răspândiți în genom într-un grup mare de indivizi cu boală și martori. Prin compararea genotipurilor din cazuri și martori, este posibilă identificarea regiunilor

genomului și a genelor candidate care contribuie la boala studiată. Unele dintre genele candidate pentru bolile comune identificate prin această abordare sunt enumerate în Caseta 3.15.

Farmacogenomica

Farmacogenomica este știința de disecție a determinanților genetici ai cineticii și efectelor medicamentelor folosind informații din genomul uman. De mai bine de 50 de ani, s-a apreciat că mutațiile polimorfe din gene pot afecta răspunsurile individuale la unele medicamente, cum ar fi mutațiile cu pierdere a funcției în CYP2D6 care provoacă hipersensibilitate la debrizochină, un medicament de blocare adrenergică utilizat anterior pentru tratamentul hipertensiunii, la 3% din populație. Această genă face parte dintr-o familie mare de gene extrem de polimorfe care codifică proteinele citocromului P450, exprimate în mare parte în ficat, care determină metabolismul unei multitudini de medicamente specifice. Polimorfismele din gena CYP2D6 determină, de asemenea, activarea codeinei, în timp ce cele din gena CYP2C9 afectează inactivarea warfarinei. Polimorfismele din aceste și alte gene metabolice ale medicamentelor determină persistența medicamentelor și, prin urmare, ar trebui să ofere informații despre doze și toxicitate. În prezent, testele genetice pentru evaluarea răspunsului la medicamente sunt rareori utilizate în mod obișnuit, dar în viitor ar putea fi posibil să se prezică cele mai bune medicamente și doze specifice pentru pacienții individuali pe baza profilului genetic: așa-numita „medicină personalizată". Un exemplu este enzima tiopurin metiltransferaza (TPMT), care catabolizează azatioprina, un medicament care este utilizat în tratamentul bolilor autoimune și în chimioterapia cancerului. Screening-ul genetic pentru variantele polimorfe ale TPMT poate fi util în identificarea pacienților care au sensibilitate crescută la efectele azatioprinei și care pot fi tratați cu doze mai mici decât în mod normal.

FRONTIERELE CERCETĂRII ÎN MEDICINA MOLECULARĂ

Terapia genică

Înlocuirea sau repararea genelor mutante (terapia genică) este foarte dificilă la om. Înlocuirea ex vivo mediată de retroviral a genei defecte din celulele măduvei osoase pentru tratamentul sindromului de deficiență imună combinată severă (p. 80) a avut succes parțial. Au existat două probleme majore cu studiile clinice de terapie genetică cu eliberare virală efectuate până în prezent:

Integrarea aleatorie a ADN-ului retroviral (care conține gena de înlocuire) în genom a provocat leucemie la unii copii tratați prin activarea proto-oncogenelor.

Poate fi indus un răspuns imun sever la vectorul viral. Nu a fost încă posibil să se utilizeze mijloace non-virale pentru a introduce un număr suficient de copii ale genelor de înlocuire pentru a produce efecte biologice semnificative.

Alte terapii pentru boli genetice includ PTC124, un compus care poate „forța" celulele să citească printr-o mutație care are ca rezultat un codon de terminare prematură într-un ORF

cu scopul de a produce un produs proteic aproape normal. Această abordare terapeutică ar putea fi aplicată oricărei boli genetice cauzate de mutații nonsens.

Celule stem pluripotente induse și medicina regenerativă

Terapia cu celule stem adulte a fost utilizată pe scară largă de zeci de ani sub formă de transplant de celule stem hematopoietice. Identificarea celulelor stem adulte pentru alte țesuturi, împreună cu capacitatea de a purifica și menține astfel de celule in vitro, oferă acum un potențial terapeutic interesant pentru alte boli. Multe tipuri diferite de celule adulte pot fi transdiferențiate pentru a forma celule numite celule stem pluripotente induse (celule iPS) cu aproape toate caracteristicile celulelor stem embrionare. La mamifere, celulele iPS pot fi folosite pentru a regenera diverse țesuturi, cum ar fi inima și creierul. Ei au un mare potențial atât pentru a dezvolta modele de țesuturi ale bolii umane, cât și pentru medicina regenerativă. La speciile model de mamifere, astfel de celule pot fi luate și utilizate pentru a regenera celulele tisulare diferențiate, cum ar fi în inimă și creier.

Medicina de cale

Abilitatea de a manipula căile care au fost modificate în boala genetică are un potențial terapeutic extraordinar pentru boala mendeliană, dar este necesară o înțelegere fermă atât a patogenezei bolii, cât și a acțiunii medicamentului la nivel biochimic. Un exemplu interesant în acest sens a fost descoperirea că patologia vasculară asociată cu sindromul Marfan se datorează moleculelor defecte de fibrilină care provoacă reglarea în sus a semnalizării factorului de creștere transformant (TGF)-P în peretele vasului. Losartanul este un medicament antihipertensiv care este comercializat ca antagonist al receptorilor angiotensinei II. Cu toate acestea, acționează, de asemenea, ca un antagonist parțial al semnalizării TGF-P și este eficient în prevenirea dilatației aortice într-un model de șoarece al sindromului Marfan, arătând efecte promițătoare în studiile clinice umane timpurii.

Informații suplimentare

Cărți și articole de jurnal

Alberts B, Bray D, Hopkin K și colab. Biologie celulară esențială. New York: Garland Science. a 3-a edn; 2009.

Citește A, Donnai D. Noua genetică clinică. a 2-a edn. Banbury: Scion; 2010.

Strachan T, Read A. Genetica moleculară umană. a 3-a edn. Wilmington: Wiley-Liss; 2003.

Site-uri web

www.bshg.org.uk Societatea Britanică pentru Genetică Umană; are un raport privind testarea genetică a copiilor.

www.ensembl.org Baze de date adnotate ale genomului de la mai multe organisme.

www.genome.ucsc.edu Sursă excelentă de informații genomice. www.ncbi.nlm.nih.gov Online Mendelian Heritance in Man (OMIM).

SE Marshall

Factori imunologici în boală

Sistemul imunitar a evoluat pentru a proteja gazda de agenți patogeni, minimizând în același timp deteriorarea țesutului propriu. În ciuda observației străvechi că recuperarea după unele boli are ca rezultat protecția împotriva acestei afecțiuni, existența sistemului imunitar ca entitate funcțională nu a fost recunoscută până la sfârșitul secolului al XIX-lea. Mai recent, a devenit clar că sistemul imunitar nu numai că protejează împotriva infecțiilor, ci influențează și vindecarea și guvernează răspunsurile care pot duce la boli autoimune. Disfuncția sau deficiența răspunsului imunitar duce la o mare varietate de boli, care implică fiecare sistem de organe din organism.

Scopul acestui capitol este de a oferi o înțelegere generală a imunologiei și a modului în care aceasta contribuie la boala umană. O trecere în revistă a componentelor cheie ale răspunsului imun este urmată de cinci secțiuni care ilustrează prezentarea clinică a celor mai comune forme de disfuncție imună. Imunologii clinici sunt de obicei implicați în gestionarea pacienților cu alergie și deficiență imunitară. Discuții mai detaliate despre afecțiunile individuale pot fi găsite în capitolele relevante ale organelor din această carte.

ANATOMIA ȘI FIZIOLOGIA FUNCȚIONALE A SISTEMULUI IMUN

Sistemul imunitar constă dintr-o rețea strâns legată de celule, proteine și organe limfoide care sunt plasate strategic pentru a asigura o protecție maximă împotriva infecțiilor. Apărarea imună este în mod normal clasificată în răspunsul imun înnăscut, care oferă protecție imediată împotriva unui agent patogen invadator și răspunsul imun adaptativ sau dobândit, care necesită mai mult timp pentru a se dezvolta, dar conferă o specificitate rafinată și o protecție de lungă durată.

Sistemul imunitar înnăscut

Apărarea înnăscută împotriva infecției includ bariere anatomice, celule fagocitare, molecule solubile, cum ar fi proteinele de fază acută și complementul și celulele ucigașe naturale. Sistemul imunitar înnăscut recunoaște structurile microbiene generice prezente pe țesutul non-mamifer și poate fi mobilizat în câteva minute. Un stimul specific va provoca răspunsuri identice în esență la diferiți indivizi (spre deosebire de răspunsurile anticorpilor și celulelor T, care variază foarte mult între indivizi).

Bariere constitutive în calea infecției

Celulele pielii strâns, foarte keratinizate sunt supuse în mod constant reînnoire și înlocuire, ceea ce limitează fizic colonizarea de către microorganisme. Creșterea microbiană este inhibată de factori fiziologici, cum ar fi pH-ul scăzut și tensiunea scăzută a oxigenului, iar glandele sebacee secretă uleiuri hidrofobe care resping în continuare apa și microorganismele. Transpirația conține, de asemenea, lizozim, o enzimă care distruge integritatea structurală a pereților celulelor bacteriene; amoniac, care are proprietăți antibacteriene; și mai multe peptide antimicrobiene, cum ar fi defensine. În mod similar, membranele mucoase ale tractului respirator, gastrointestinal și genito-urinar oferă o barieră constitutivă împotriva infecției. Mucusul secretat acționează ca o barieră fizică pentru a capta agenții patogeni invadatori, iar imunoglobulina A (IgA) previne atașarea bacteriilor și virușilor la celulele epiteliale și pătrunderea acestora. Ca și în piele, lizozimul și peptidele antimicrobiene din membranele mucoase pot ucide direct agenții patogeni invadatori și, în plus, lactoferina acționează pentru a înfometarea bacteriilor invadatoare de fier. În tractul respirator, cilii captează direct agenții patogeni și contribuie la îndepărtarea mucusului, asistați de manevre fizice, cum ar fi strănutul și tusea. În tractul gastrointestinal, acidul clorhidric și amilaza salivară distrug bacteriile chimic, în timp ce peristaltismul normal și vărsăturile sau diareea induse ajută la eliminarea organismelor invadatoare.

Bacteriile comensale endogene oferă o apărare constitutivă suplimentară împotriva infecției (p. 136). Ele concurează cu microorganismele patogene pentru spațiu și nutrienți și produc acizi grași și bacteriidine care inhibă creșterea multor agenți patogeni. În plus, bacteriile comensale ajută la modelarea răspunsului imun prin inducerea unor celule T reglatoare specifice în intestin (p. 78).

Aceste bariere constitutive sunt extrem de eficiente, dar dacă apărările externe sunt sparte de o rană sau de un organism patogen, proteinele și celulele solubile specifice ale sistemului imunitar înnăscut sunt activate.

Fagocite

Fagocitele („celule care mănâncă”) sunt celule specializate care ingeră și ucid microorganismele, curăță resturile celulare și infecțioase și produc molecule inflamatorii care reglează alte componente ale sistemului imunitar. Acestea includ neutrofile, monocite și macrofage și sunt deosebit de importante pentru apărarea împotriva infecțiilor bacteriene și fungice.

Fagocitele exprimă o gamă largă de receptori de suprafață care le permit să identifice microorganismele. Acești receptori de recunoaștere a modelului includ receptorii de tipul Toll, receptorii de tip NOD (proteina domeniului de oligomerizare a nucleotidelor) și receptorii de manoză. Ei recunosc motive moleculare generice care nu sunt prezente pe celulele de mamifere, inclusiv componentele peretelui celular bacterian, ADN-ul bacterian și ARN-ul viral dublu catenar. În timp ce fagocitele pot recunoaște microorganismele numai prin receptorii de recunoaștere a modelelor, înghițirea microorganismelor este mult îmbunătățită prin opsonizare. Opsoninele includ proteine de fază acută, cum ar fi proteina C reactivă (CRP), anticorpi și complement. Se leagă atât de agentul patogen, cât și de receptorii fagocitari, acționând ca o punte între cei doi pentru a facilita fagocitoza (Fig. 4.1).

Neutrofile

Neutrofilele, cunoscute și ca leucocite polimorfonucleare, sunt derivate din măduva osoasă (Fig. 4.2). Sunt celule cu viață scurtă, cu un timp de înjumătățire de 6 ore în fluxul sanguin și sunt produse la o rată de aproximativ 1011 celule pe zi. Funcțiile lor sunt de a ucide microorganismele direct, de a facilita tranzitul rapid al celulelor prin țesuturi și de a amplifica nespecific răspunsul imun. Acest lucru este mediat de enzimele conținute în granule care oferă, de asemenea, un mediu intracelular pentru uciderea și degradarea microorganismelor.

Cele două tipuri principale de granule sunt granulele primare sau azurofile și cele mai numeroase granule secundare sau specifice. Granulele primare conțin mieloperoxidază și alte enzime importante pentru

Fig. 4.1 Opsonizare. Fagocitoza produselor microbiene poate fi crescută de mai multe opsonine. [A] Proteina C reactivă. [B] Anticorp. C] Fragmente de complement.

Înghițirea microorganismelor urmată de uciderea oxidativă și non-oxidativă

Eșecul uciderii oxidative cauzează boala granulomatoasă cronică. Deficiențele specifice de citokine și receptorii de citokine duc la susceptibilitate la infecții micobacteriene

uciderea și digestia intracelulară a microbilor ingerați. Granulele secundare sunt mai mici și conțin lizozim, colagenază și lactoferină, care pot fi eliberate în spațiul extracelular. Colorarea granulelor devine mai intensă ca răspuns la infecție („granulație toxică"), reflectând producția crescută de enzime.

Când țesuturile sunt modificate sau deteriorate, ele declanșează producția locală de molecule inflamatorii și citokine. Acestea stimulează producerea și maturarea neutrofilelor în măduva osoasă și eliberarea lor în circulație. Neutrofilele sunt recrutate la locul inflamat prin agenți chemotactici și prin activarea endoteliului local. Tranzitul neutrofilelor prin fluxul sanguin este responsabil pentru creșterea numărului de leucocite care apare în infecția timpurie. Odată ajunse în țesutul infectat, neutrofilele activate caută și înghiți microorganismele invadatoare. Acestea sunt inițial închise în vezicule legate de membrană care fuzionează cu granule citoplasmatice pentru a forma fagolizozomul. În cadrul acestui compartiment protejat, uciderea organismului are loc printr-o combinație de ucidere oxidativă și non-oxidativă. Uciderea oxidativă, cunoscută și sub denumirea de explozie respiratorie, este mediată de complexul enzimatic NADPH (nicotinamidă adenin dinucleotide fosfat) oxidază. Aceasta transformă oxigenul în specii reactive de oxigen, cum ar fi peroxidul de hidrogen și superoxidul, care sunt letale pentru microorganisme. Atunci când sunt combinați cu mieloperoxidază, se produc ioni hipocloroși (HOCl-, analog cu înălbitorul), care sunt oxidanți și agenți antimicrobieni foarte eficienți. Uciderea non-oxidativă (dependentă de oxigen) are loc prin eliberarea de enzime bactericide în fagolizozom. Fiecare enzimă are un spectru antimicrobian distinct, oferind o acoperire largă împotriva bacteriilor și ciupercilor.

Procesul de fagocitoză epuizează rezervele de glicogen neutrofil și este urmat de moartea celulelor neutrofile. Pe măsură ce celulele mor, conținutul lor este eliberat și enzimele lizozomale degradează colagenul și alte componente 73

Initierea si amplificarea raspunsului inflamator

Stimularea răspunsului de fază acută

Activarea endoteliului vascular

Stimularea maturării neutrofilelor și a chimiotaxiei

Stimularea chemotaxiei monocitelor

Uciderea microorganismelor

Fagocitoză

Uciderea microbiană prin mecanisme oxidative și neoxidative

Clearance, rezoluție și reparații

Eliminarea celulelor necrotice și apoptotice

Eliminarea toxinelor și a altor resturi anorganice

Remodelarea țesuturilor (elastaza, colagenaza, proteinele matricei)

Reglarea în jos a citokinelor inflamatorii

Vindecarea rănilor și formarea cicatricilor (interleukina (IL)-1, factor de creștere derivat din trombocite, factor de creștere a fibroblastelor)

Legătura dintre sistemul imunitar înnăscut și cel adaptativ

Activarea celulelor T prin prezentarea antigenului într-o formă recunoscută

Citokinele derivate din celulele T cresc fagocitoza și activitatea microbicidă a macrofagelor

a interstițiului, determinând lichefierea țesutului apropiat. Acumularea de neutrofile moarte și moarte duce la formarea de puroi, care, dacă este extins, poate duce la formarea abcesului.

Monocite și macrofage

Monocitele sunt precursorii macrofagelor tisulare. Sunt produse în măduva osoasă și constituie aproximativ 5% din leucocite din circulație. Din fluxul sanguin, ei migrează către țesuturile periferice, unde se diferențiază în macrofage tisulare și locuiesc pentru perioade lungi de timp. Populațiile specializate de macrofage tisulare includ celule Kupffer din ficat, macrofage alveolare din plămân, celule mezangiale din rinichi și celule microgliale din creier. Macrofagele, ca și neutrofilele, sunt capabile de fagocitoză și uciderea microorganismelor, dar joacă, de asemenea, un rol important în amplificarea și reglarea răspunsului inflamator (caseta 4.1). Ele sunt deosebit de importante în supravegherea

țesuturilor, monitorizarea împrejurimilor lor imediate pentru semne de deteriorare a țesuturilor sau organisme invadatoare.

Celulele dendritice

Celulele dendritice sunt celule specializate prezentatoare de antigen care sunt predominante în țesuturile în contact cu mediul extern, cum ar fi pielea și mucoasa. De asemenea, pot fi găsite în stare imatură în sânge. Ei eșantionează mediul pentru particule străine și, odată activați, transportă antigenele microbiene către ganglionii limfatici regionali, unde interacționează cu celulele T și celulele B pentru a iniția și modela răspunsul imun adaptativ.

Citokine

Citokinele sunt mici proteine solubile care acționează ca mesageri chimici multifuncțional. Exemple sunt enumerate în Caseta 4.2. Sunt produse de celulele implicate în răspunsurile imune și de țesutul stromal. Peste 100 de citokine

4.2 Câteva roluri ale citokinelor în reglarea răspunsului imun

au fost descrise, cu roluri complexe, suprapuse, în comunicarea intercelulară. Importanța lor clinică este demonstrată de eficacitatea terapiilor „biologice” (adesea prescurtate la „biologice”) care vizează citokine specifice (pag. 1102 și 18).

Completa

Sistemul de complement este un grup de peste 20 de proteine strâns reglate, legate funcțional, care acționează pentru a promova inflamația și pentru a elimina agenții patogeni invadatori. Proteinele complementare sunt produse în ficat și sunt prezente în circulație ca molecule inactive. Când sunt declanșate, ele activează enzimatic alte proteine într-o cascadă biologică rapid amplificată, analogă cu cascada de coagulare (p. 995).

Există trei mecanisme prin care cascada complementului poate fi declanșată (Fig. 4.3):

Complex de atac membranar

(Liza celulară directă J

Fig. 4.3 Calea complementului. Activarea lui C3 este esențială pentru activarea complementului.

Calea alternativă este declanșată direct de legarea C3 de componentele peretelui celular bacterian, cum ar fi lipopolizaharida bacteriilor Gram-negative și acidul teicoic al bacteriilor Gram-pozitive.

Calea clasică este inițiată atunci când două sau mai multe molecule de anticorpi IgM sau IgG se leagă de antigen, formând complexe imune. Schimbarea conformațională asociată expune situsurile de legare pe anticorpii pentru C1. C1 este o moleculă cu mai multe capete care poate lega până la șase molecule de anticorpi. Odată ce două sau mai multe „capete" ale unei molecule C1 sunt legate de anticorp, cascada clasică este declanșată.

Calea lectinei este activată prin legarea directă a lectinei care leagă manoză de carbohidrații de suprafață celulară microbiană. Aceasta imită legarea C1 de complexele imune și stimulează direct calea clasică.

Activarea complementului prin oricare dintre aceste căi are ca rezultat activarea C3. Aceasta, la rândul său, activează calea comună finală, în care proteinele complementului C5-C9 se adună pentru a forma complexul de atac al membranei. Acest lucru poate perfora pereții celulelor țintă, ducând la liza celulelor osmotice. Acest pas este deosebit de important în apărarea împotriva bacteriilor încapsulate, cum ar fi Neisseria spp. și Haemophilus influenzae. Fragmentele de complement generate de activarea cascadei pot acționa și ca opsonine, făcând microorganismele mai susceptibile la fagocitoză de către macrofage și neutrofile (vezi Fig. 4.1). În plus, sunt agenți chemotactici, promovând traficul de leucocite către locurile de inflamație. Unele fragmente acționează ca anafilotoxine, legându-se de receptorii de complement de pe mastocite și declanșând eliberarea de histamină, care crește permeabilitatea vasculară. Produsele de activare a complementului ajută, de asemenea, la țintirea complexelor imune către celulele prezentatoare de antigen, oferind o legătură între sistemul imunitar înnăscut și cel dobândit. În cele din urmă,

produsele complementare activate dizolvă complexele imune care au declanșat cascada, minimizând daunele observatorilor asupra țesuturilor înconjurătoare.

Mastocitele și bazofilele

Mastocitele și bazofilele sunt celule derivate din măduva osoasă care joacă un rol central în tulburările alergice. Mastocitele se află în principal în țesuturile expuse mediului extern, cum ar fi pielea și intestinul, în timp ce bazofilele sunt localizate în circulație și sunt recrutate în țesuturi ca răspuns la inflamație. Ambele conțin granule citoplasmatice mari care conțin substanțe vasoactive preformate, cum ar fi histamina (vezi Fig. 4.9, p. 89). Mastocitele și bazofilele exprimă receptorii IgE pe suprafața lor celulară (vezi Fig. 4.5). La întâlnirea cu antigenul specific, celula este declanșată să elibereze mediatori preformați și să sintetizeze mediatori suplimentari, inclusiv leucotriene, prostaglandine și citokine. Acestea declanșează o cascadă inflamatorie care crește fluxul sanguin local și permeabilitatea vasculară, stimulează contracția mușchilor netezi și crește secreția la suprafețele mucoasei.

Celulele ucigașe naturale

Celulele Natural Killer (NK) sunt limfocite granulare mari care joacă un rol major în apărarea împotriva tumorilor și virușilor. Ele prezintă caracteristici atât ale sistemului imunitar adaptativ, cât și ale sistemului imunitar înnăscut: sunt similare morfologic cu limfocitele și recunosc liganzi similari, dar nu sunt specifici antigenului și nu pot genera memorie imunologică.

Celulele NK exprimă o varietate de receptori de suprafață celulară. Unii recunosc semnalele de stres, în timp ce alții recunosc absența moleculelor de antigen leucocitar uman (HLA) pe suprafața celulelor (reglarea în jos a moleculelor HLA de către viruși și celulele tumorale este un mecanism important prin care evadează limfocitele T). Celulele NK pot fi, de asemenea, activate prin legarea complexelor antigen-anticorp la receptorii de suprafață. Aceasta leagă fizic celula NK de ținta sa într-un mod analog cu opsonizarea și este cunoscută ca citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi (ADCC).

Celulele NK activate își pot ucide țintele în diferite moduri. Proteinele formatoare de pori, cum ar fi perforina, induc

liza celulară directă, în timp ce granzimele sunt enzime proteolitice care stimulează apoptoza. În plus, celulele NK produc o varietate de citokine, cum ar fi factorul de necroză tumorală (TNF)-a și interferon-y (IFN-y), care au efecte antivirale și antitumorale directe.

Sistemul imunitar adaptativ

Dacă sistemul imunitar înnăscut nu reușește să ofere protecție eficientă împotriva unui agent patogen invadator, sistemul imunitar adaptativ (Fig. 4.4) este mobilizat. Aceasta are trei caracteristici cheie:

Are o specificitate deosebită și este capabil să discrimineze între diferențe foarte mici în structura moleculară.

Este foarte adaptabil și poate răspunde la un număr nelimitat de molecule.

Posedă memorie imunologică, astfel încât întâlnirile ulterioare cu un anumit antigen produc un răspuns imun mai eficient decât prima întâlnire.

Există două brațe majore ale răspunsului imun adaptativ: imunitatea umorală implică anticorpi produși de limfocitele B; imunitatea celulară este mediată de limfocitele T, care eliberează citokine și ucid țintele imune. Acestea interacționează strâns între ele și cu sistemul imunitar înnăscut, pentru a maximiza eficacitatea răspunsului.

Organe limfoide

Organe limfoide primare. Organele limfoide primare sunt implicate în dezvoltarea limfocitelor. Acestea includ măduva osoasă, unde atât limfocitele T, cât și B sunt derivate din celule stem hematopoietice (p. 993) și unde se maturizează și limfocitele B, și timusul, unde se maturizează limfocitele T.

Organe limfoide secundare. După maturare, limfocitele migrează către organele limfoide secundare. Acestea includ splina, ganglionii limfatici și țesutul limfoid asociat mucoasei. Aceste organe captează și concentrează substanțe străine și sunt principalele locuri de interacțiune între limfocitele naive și microorganisme.

Timusul

Timusul este o structură bilobată organizată în zone corticale și medulare. Cortexul este dens populat cu celule T imature, care migrează către medular pentru a fi supuse selecției și maturizării. Timusul este cel mai activ în perioada fetală și neonatală și involuează după pubertate. Eșecul dezvoltării timului este asociat cu deficiența imună profundă a celulelor T (p. 80), dar îndepărtarea chirurgicală a timusului în copilărie (de obicei în contextul unei intervenții chirurgicale cardiace majore) nu este asociată cu o disfuncție imunitară semnificativă.

Splina

Splina este cel mai mare dintre organele limfoide secundare. Este foarte eficient la filtrarea sângelui și este un loc important de fagocitoză a eritrocitelor senescente, bacteriilor, complexelor imune și a altor resturi. Este, de asemenea, un loc major al sintezei anticorpilor. Este deosebit de important pentru apărarea împotriva bacteriilor încapsulate, iar persoanele asplenice sunt expuse riscului de a fi copleșitoare

Centrul germinal

Proliferarea celulelor B după expunerea la antigen

Vasele de sânge **Limfa eferentă**

Fig. 4.4 Anatomia sistemului imunitar adaptativ.

A] Macroanatomie [B] Anatomia unui ganglion limfatic.

Streptococcus pneumoniae și infecția cu H. influenzae (vezi Caseta 24.40, p. 1028).

Ganglionii limfatici și țesutul limfoid asociat mucoasei

Ganglionii limfatici sunt poziționați pentru a maximiza expunerea la drenajul limfatic din locurile de contact extern. Structura lor este foarte organizată, așa cum se arată în Figura 4.4B.

Celulele limfoide neîncapsulate mai difuze și foliculii sunt, de asemenea, prezenți pe suprafețele mucoasei: de exemplu, în plasturi Peyer din intestinul subțire.

limfatice

Țesuturile limfoide sunt conectate fizic printr-o rețea de limfatice, care are trei funcții majore: oferă acces la ganglionii limfatici, returnează lichidul interstițial în sistemul venos și transportă grăsimea din intestinul subțire în fluxul sanguin (vezi Fig. 16.14, p. 452). Limfaticele încep ca capilare cu sfârșit orb, care se unesc pentru a forma canale limfatice. Aceștia intră și apoi ies în ganglionii limfatici regionali ca conducte aferente și, respectiv, eferente. În cele din urmă, ele se unesc și se scurg în ductul toracic și apoi în vena subclavie stângă. Limfaticele pot fi fie profunde, fie superficiale și, în general, urmăresc distribuția vaselor de sânge majore.

Imunitatea umorală

limfocitele B

Aceste celule specializate apar în măduva osoasă. Limfocitele B mature (cunoscute și ca celule B) se găsesc în măduva osoasă, țesutul limfoid, splină și, într-o măsură mai mică, în fluxul sanguin. Ei exprimă un receptor unic de imunoglobulină pe suprafața lor celulară (receptorul celulelor B), care se leagă de antigenul solubil. Întâlnirile cu antigenul apar de obicei în ganglionii limfatici, unde, dacă sunt furnizate cu semnale adecvate de la limfocitele T din apropiere, celulele B specifice antigenului stimulate răspund prin proliferarea rapidă într-un proces cunoscut sub numele de expansiune clonală. Aceasta este însoțită de o serie

foarte complexă de rearanjamente genetice, care generează populații de celule B care exprimă receptori cu o afinitate mai mare pentru antigen decât originalul. Aceste celule se diferențiază fie în celule cu memorie cu viață lungă, care se află în ganglionii limfatici, fie în celule plasmatice, care produc anticorpi.

Imunoglobuline

Imunoglobulinele (Ig) sunt proteine solubile formate din două lanțuri grele și două lanțuri ușoare (Fig. 4.5). Lanțul greu determină clasa sau izotipul anticorpului, adică IgG, IgA, IgM, IgE sau IgD. Apar și subclase de IgG și IgA. Antigenul este recunoscut de regiunile de legare a antigenului (Fab) atât ale lanțurilor grele, cât și ale lanțurilor ușoare, în timp ce consecințele legării anticorpilor sunt determinate de regiunea constantă a lanțului greu (Fc) (caseta 4.3).

Anticorpii pot iniția o serie de acțiuni diferite. Ele facilitează fagocitoza acționând ca opsonine (vezi Fig. 4.1) și pot facilita, de asemenea, uciderea celulelor de către celulele citotoxice (ADCC, p. 75). Legarea anticorpilor la antigen poate declanșa activarea căii clasice a complementului (vezi Fig. 4.3). În plus, anticorpii pot acționa direct pentru a neutraliza activitatea biologică a toxinelor. Aceasta este o caracteristică deosebit de importantă a anticorpilor IgA, care acționează predominant pe suprafețele mucoasei.

Răspunsul imun umoral este caracterizat de memoria imunologică: adică răspunsul anticorpilor la expunerile succesive la antigen este diferit calitativ și cantitativ de cel la prima expunere. Când un limfocit B nestimulat anterior (naiv) este activat de antigen, primul anticorp care se produce este IgM, care apare în ser după 5-10 zile. În funcție de stimulii suplimentari furnizați de limfocitele T, alte clase de anticorpi (IgG, IgA și IgE) sunt produse 1-2 săptămâni mai târziu. Dacă, ceva timp mai târziu, o celulă de memorie B este reexpusă la antigen, timpul de întârziere dintre expunerea la antigen și producția de anticorp este redus (la 2-3 zile), cantitatea de anticorp produsă este crescută, iar răspunsul este dominat de anticorpi IgG de mare afinitate. În plus, în contrast

constantă
(Fc)

Fig. 4.5 Structura unei molecule de imunoglobulină (anticorp). la răspunsul inițial al anticorpilor, răspunsurile secundare ale anticorpilor nu necesită aport suplimentar de la limfocitele T. Acest lucru permite generarea rapidă de răspunsuri foarte specifice la reexpunerea patogenului.

Imunitatea celulară

Limfocitele T (cunoscute și ca celule T) mediază imunitatea celulară și sunt importante pentru apărarea împotriva virușilor, ciupercilor și bacteriilor intracelulare. Ele joacă, de asemenea, un rol imunoregulator important, orchestrând și reglând răspunsurile altor componente ale sistemului imunitar. Precursorii limfocitelor T apar în măduva osoasă și sunt exportați în timus când sunt încă imaturi (vezi Fig. 4.6 de mai jos). În timus, fiecare celulă exprimă un receptor de celule T cu o specificitate unică. Aceste celule sunt supuse

unui proces de selecție strictă pentru a se asigura că celulele T autoreactive sunt șterse. Limfocitele T mature părăsesc timusul și se extind pentru a popula alte organe ale sistemului imunitar. S-a estimat că un individ posedă 107-109 clone de celule T, fiecare cu un receptor de celule T unic, asigurând o acoperire cel puțin parțială pentru orice antigen întâlnit.

Celulele T răspund la antigenele proteice, dar nu le pot recunoaște în forma lor nativă. În schimb, proteina intactă trebuie procesată în peptide componente care se leagă la un cadru structural de pe suprafața celulei cunoscut sub numele de HLA (antigen leucocitar uman). Acest proces este cunoscut sub numele de procesare și prezentare a antigenului și este complexul peptidă/HLA care este recunoscut de celulele T individuale. În timp ce toate celulele nucleate au capacitatea de a procesa și prezenta antigene, celulele specializate prezentatoare de antigen includ celule dendritice, macrofage și limfocitele B. Moleculele HLA prezintă polimorfism extrem; întrucât fiecare moleculă HLA are capacitatea de a prezenta un repertoriu de peptide subtil diferit limfocitelor T, aceasta asigură o diversitate enormă în recunoașterea antigenelor în cadrul populației.

Limfocitele T pot fi segregate în două subgrupe pe baza funcției și recunoașterii moleculelor HLA. Acestea sunt desemnate celule T CD4+ și CD8+, în funcție de antigenul „grupului de diferențiere" (CD) exprimat pe suprafața lor celulară. Celulele T CD8+ recunosc peptidele antigenice în asociere cu moleculele HLA clasa I (HLA-A, HLA-B, HLA-C). Ele ucid celulele infectate direct prin producerea de molecule care formează pori, cum ar fi perforina, sau prin declanșarea apoptozei celulei țintă și sunt deosebit de importante în apărarea împotriva infecției virale. Celulele T CD4+ recunosc peptidele prezentate pe moleculele HLA clasa II (HLA-DR, HLA-DP și HLA-DQ) și au în principal funcții imunoreglatoare. Ele produc citokine și furnizează semnale co-stimulatoare care sprijină activarea limfocitelor T CD8+ și ajută la producerea de anticorpi maturi de către celulele B. În plus, interacțiunea lor strânsă cu fagocitele determină producția de citokine de către ambele tipuri de celule.

Limfocitele CD4+ pot fi subdivizate în continuare în subseturi pe baza citokinelor pe care le produc:

De obicei, celulele Th1 produc IL-2, IFN-y și TNF-a și susțin dezvoltarea răspunsurilor de hipersensibilitate de tip întârziat (p. 87).

Celulele Th2 secretă de obicei IL-4, IL-5 și IL-10 și promovează răspunsuri alergice (p. 89).

Un alt subset de limfocite CD4+ specializate cunoscute sub numele de celule de reglare sunt importante în reglarea imună a altor celule și prevenirea bolilor autoimune.

DEFICIENȚA IMUNĂ

Consecințele deficiențelor sistemului imunitar includ infecții recurente, autoimunitate și susceptibilitate la malignitate. Deficiența imună poate apărea prin defecte intrinseci ale funcției imune, dar este mult mai frecvent din cauza unor cauze secundare, inclusiv infecții, terapie medicamentoasă, malignitate și îmbătrânire. Acest capitol oferă o privire de

ansamblu asupra deficiențelor imune primare rare. Au fost descrise peste o sută de deficiențe determinate genetic, majoritatea prezente în copilărie sau adolescență. Manifestările clinice sunt dictate de componenta sistemului imunitar implicată (caseta 4.4), dar există o suprapunere considerabilă și redundanță în sistemul imunitar.

Semne de avertizare ale deficienței imune primare*

Prezența a > 2 semne de avertizare poate indica o imunodeficiență primară subiacentă:

> 4 noi infecții ale urechii în decurs de 1 an

> 2 infecții grave ale sinusurilor în decurs de 1 an

> 2 luni cu antibiotice cu efect redus

> 2 pneumonii în decurs de 1 an

Eșecul unui copil de a crește în greutate sau de a crește normal

Abcese recurente, profunde ale pielii sau ale organelor

Afte persistent în gură sau infecție fungică pe piele

Nevoia de antibiotice intravenoase pentru a curăța infecțiile

> 2 infecții profunde, inclusiv septicemia

Un istoric familial de deficiență imună primară

„Dezvoltat de Jeffrey Modell Foundation (www.info4pi.org/).

reţea astfel încât unele boli nu se încadrează uşor în această clasificare.

Prezentând probleme în imunodeficiența

Infecții recurente

Majoritatea pacienților cu deficiență imunitară prezintă infecții recurente. Deși nu există o definiție acceptată pentru „prea multe” infecții, caracteristicile care pot indica deficiență imună sunt prezentate în Caseta 4.5. Infecțiile frecvente, severe sau infecțiile cauzate de organisme neobișnuite sau în locuri neobișnuite sunt cel mai util indicator.

Investigațiile inițiale includ hemoleucograma completă cu diferențial de celule albe, reactanți de fază acută (CRP, vezi mai jos), teste ale funcției renale și hepatice, tija de urină, imunoglobuline serice cu electroforeză proteică și nivel total de IgE. Teste microbiologice, virologice și radiologice suplimentare pot fi adecvate. În această etapă, poate fi clar care

categorie de imunodeficiență ar trebui luată în considerare și pot fi întreprinse investigații specifice, așa cum este descris mai jos.

Dacă se suspectează o deficiență imună, dar nu a fost încă caracterizată oficial, pacienţii nu trebuie să primească vaccinuri vii din cauza riscului de apariţie a bolii induse de vaccin. Discuţiile cu specialiștii vor ajuta la stabilirea dacă sunt indicate măsuri preventive suplimentare, cum ar fi antibioticele profilactice.

Deficiențe primare de fagocite

Deficiențele fagocitelor primare (vezi Fig. 4.2, p. 73) se prezintă de obicei cu infecții bacteriene și fungice recurente care pot afecta locuri neobișnuite. Este necesară gestionarea agresivă a infecțiilor existente, inclusiv antibiotice intravenoase și drenajul chirurgical al abceselor și profilaxia pe termen lung cu agenți antibacterieni și antifungici. Tratamentul specific depinde de natura defectului; transplantul de celule stem hematopoietice poate fi luat în considerare (p. 1017).

Deficiențe de aderență a leucocitelor

Acestea sunt tulburări rare ale migrării fagocitelor, când eșecul de a exprima moleculele de adeziune pe suprafața

Deficiență imunitară

leucocitele duce la incapacitatea lor de a ieși din fluxul sanguin. Ele sunt caracterizate prin infecții bacteriene recurente cu un număr mare de neutrofile din sânge, dar locurile de infecție lipsesc puroi sau alte dovezi de infiltrare a neutrofilelor.

Boala cronică granulomatoasă

Acest lucru este cauzat de mutații ale genelor care codifică enzimele NADPH oxidază, ceea ce duce la eșecul uciderii oxidative. Defectul duce la susceptibilitatea la organisme catalaze pozitive, cum ar fi Staphylococcus aureus, Burkholderia cenocepacia și Aspergillus. Uciderea intracelulară a micobacteriilor este, de asemenea, afectată. Infecțiile implică cel mai frecvent plămânii, ganglionii limfatici, țesuturile moi, oasele, pielea și tractul urinar și sunt caracterizate histologic prin formarea de granulom.

Defecte ale citokinelor și receptorilor de citokine

Defectele citokinelor, cum ar fi IFN-y, IL-12 sau receptorii acestora, au ca rezultat, de asemenea, eșecul uciderii intracelulare, cu o susceptibilitate deosebită la infecții micobacteriene.

Deficiențele căii de completare

Au fost descrise deficiențe genetice ale aproape tuturor proteinelor căii complementului (vezi Fig. 4.3, p. 75). Mulți prezintă infecție recurentă cu bacterii încapsulate, în special speciile Neisseria, reflectând importanța complexului de atac membranar în apărarea

împotriva acestor bacterii. În plus, deficiențele genetice ale căii clasice ale complementului (C1, C2 și C4) sunt asociate cu o prevalență ridicată a bolilor autoimune, în special a lupusului eritematos sistemic (LES, p. 1109).

Spre deosebire de alte deficiențe de complement, deficiența de lectină care leagă manoza este foarte frecventă (5% din populația din nordul Europei). Deficiența completă poate predispune la infecții bacteriene în prezența unei cauze suplimentare de compromis imunitar, cum ar fi nașterea prematură sau chimioterapia, dar în rest este bine tolerată. Deficiența inhibitorului Cl al proteinei de reglare a complementului nu este asociată cu infecții recurente, dar provoacă angioedem recurent (p. 93).

Investigatii si management

Complementul C3 și C4 sunt singurele componente ale complementului care sunt măsurate în mod obișnuit. Screening-ul pentru deficiențele complementului se realizează folosind teste funcționale mai specializate ale hemolizei mediate de complement, cunoscute sub numele de CH50 și AP50 (calea hemolitică clasică 50 și calea alternativă 50). Dacă sunt anormale, aceste teste hemolitice trebuie urmate de măsurarea componentelor individuale ale complementului.

Nu există un tratament definitiv pentru deficiențele de complement. Pacienții ar trebui să fie vaccinați cu vaccinuri meningococice, pneumococice și H. influenzae B pentru a-și stimula răspunsurile imunitare adaptative. Se recomandă penicilina profilactică pe tot parcursul vieții pentru prevenirea infecției meningococice. Membrii familiei expuși riscului ar trebui să fie, de asemenea, verificați.

Deficiențe primare ale sistemului imunitar adaptativ

Deficiențe primare de limfocite T

Acestea sunt caracterizate prin infecții virale, protozoare și fungice recurente (vezi Caseta 4.4). În plus, multe deficiențe de celule T sunt asociate cu producția defectuoasă a anticorpilor din cauza importanței celulelor T în reglarea celulelor B. Aceste tulburări sunt prezente în general în copilărie și sunt ilustrate în Figura 4.6.

sindromul DiGeorge

Aceasta rezultă din eșecul dezvoltării pungii faringiene a 3-a/4-a, cauzată de obicei de o deleție a 22q11. Se asociază cu multiple anomalii, inclusiv boli cardiace congenitale, hipocalcemie, fistule traheo-esofagiene, despicătură de buză și palat și absența dezvoltării timice. Deficiența imună este caracterizată de un număr foarte scăzut de celule T circulante, în ciuda dezvoltării normale a măduvei osoase.

Sindroame limfocite goale

Acestea sunt cauzate de absenta expresiei moleculelor HLA în timus. Dacă moleculele HLA clasa I sunt afectate, limfocitele CD8+ nu se dezvoltă, în timp ce expresia absentă a

moleculelor HLA clasa II afectează maturarea limfocitelor CD4+. Pe lângă infecțiile recurente, eșecul de a exprima HLA clasa I este asociat cu vasculita sistemică cauzată de activarea necontrolată a celulelor NK.

Sindromul limfoproliferativ autoimun

Acest lucru este cauzat de eșecul apoptozei limfocitelor normale (p. 50), ducând la acumularea nemalignă de celule autoreactive. Acest lucru are ca rezultat limfadenopatie, 80 splenomegalie și o varietate de boli autoimune.

Investigatii si management

Principalele teste pentru deficiențele de limfocite T sunt numărul total de limfocite din sânge și cuantificarea subpopulațiilor de limfocite prin citometrie în flux. De asemenea, trebuie măsurate imunoglobulinele serice. În a doua linie, pot fi indicate teste funcționale de activare și proliferare a celulelor T. Pacienții la care sunt suspectate deficiențe de limfocite T trebuie testați pentru infecția cu imunodeficiență umană (HIV) (p. 392).

Sunt necesare profilaxia anti-Pneumocystis și antifungică și managementul agresiv al infecțiilor. Înlocuirea imunoglobulinei poate fi indicată dacă producția de anticorpi este afectată. Transplantul de celule stem hematopoietice (HSCT, p. 1017) poate fi adecvat.

Deficiențe imune combinate ale limfocitelor B și T

Deficiența imună combinată severă (SCID) este cauzată de defecte ale precursorilor limfoizi și are ca rezultat eșecul combinat al maturării celulelor B și T. Absența unui răspuns imun adaptativ eficient provoacă infecții bacteriene, fungice și virale recurente imediat după naștere. HSCT (p. 1017) este singurul tratament actual, deși terapia genică este în curs de investigare.

Deficiențe primare de anticorpi

Deficiențele primare de anticorpi (Fig. 4.7) sunt caracterizate prin infecții bacteriene recurente, în special ale tractului respirator și gastrointestinal. Cele mai frecvente organisme cauzale sunt bacteriile încapsulate, cum ar fi Strep. pneumoniae și H. influenzae. Aceste tulburări se pot prezenta în copilărie, când beneficiul protector al imunoglobulinei materne transferate a scăzut. Cu toate acestea, trei forme de deficit primar de anticorpi pot apărea și la vârsta adultă:

Progenitori limfoizi

Celule B imature

(Eșecul maturizării celulelor B:

i Agamaglobulinemie legată de X

Celulele stem

măduvă osoasă

Eșecul producției de anticorpi IgG:} Deficiență imună variabilă comună Deficiență specifică de anticorpi

producătoare de IgM

celulele B

igE

IgA

Eșecul precursorilor limfocitelor: Deficiență imună combinată severă

Eșecul co-stimularii celulelor T: sindromul hiper-IgM

Celule plasmatice

IgG

Eșecul producției de IgA:

Deficit selectiv de IgA

Fig. 4.7 Limfocite B și deficiențe de anticorpi primari (casete verzi).

4.6 Investigarea deficiențelor primare de anticorpi

Deficiența selectivă de IgA este cea mai frecventă deficiență imună primară, care afectează 1: 600 de nord-europeni. La majoritatea pacienților, IgA scăzută (< 0,05 g/L) sau nedetectabilă este o constatare incidentală, fără sechele clinice. Cu toate acestea, 30% dintre indivizi se confruntă cu infecții respiratorii și gastrointestinale ușoare recurente. La unii pacienți, există o creștere compensatorie a nivelurilor serice de IgG. În general, nu este necesar un tratament specific.

Deficiența imună variabilă comună (CVID) este o deficiență imună primară eterogenă, de cauză necunoscută. Se caracterizează prin niveluri scăzute de IgG serice și eșecul de a face răspunsuri de anticorpi la agenții patogeni exogeni. În mod paradoxal, bolile autoimune mediate de anticorpi, cum ar fi anemia hemolitică autoimună, sunt frecvente. CVID este, de asemenea, asociat cu un risc crescut de malignitate, în special de boală limfoproliferativă.

Deficiența de anticorpi specifici sau deficitul de anticorpi IgG funcționali este o afecțiune slab caracterizată care provoacă răspunsuri de anticorpi defecte la antigenele polizaharide. Unii pacienți au deficiență în subclasele de anticorpi IgG2 și IgG4, iar această afecțiune a fost numită anterior deficiență de subclase IgG.

Există o suprapunere între deficitul de anticorpi specifici, deficitul de IgA și CVID, iar unii pacienți pot progresa la o deficiență de anticorpi mai globală în timp.

Investigatii

Investigațiile includ imunoglobulinele serice (caseta 4.6), cu electroforeză a proteinelor și urinei pentru a exclude cauzele secundare de hipogamaglobulinemie și numărarea limfocitelor B și T în sânge prin citometrie în flux. Răspunsurile anticorpilor specifici la agenții patogeni cunoscuți pot fi evaluate prin măsurarea anticorpilor IgG împotriva tetanosului, H. influenzae și Strep. pneumoniae (cei mai mulți pacienți vor fi expuși la acești antigeni prin infecție sau imunizare). Dacă nivelurile de anticorpi specifici sunt scăzute, imunizarea cu vaccinul ucis adecvat trebuie urmată de măsurarea repetată a anticorpilor 6-8 săptămâni mai târziu; eșecul de a monta un răspuns indică un defect în producția de anticorpi. Aceste teste funcționale au înlocuit cuantificarea subclasei IgG.

management

Cu excepția persoanelor cu deficit selectiv de IgA, pacienții cu deficiențe de anticorpi necesită un tratament agresiv al infecțiilor și pot fi indicate antibiotice profilactice. Principalul tratament este terapia de substituție cu imunoglobuline pe tot parcursul vieții. Aceasta 81

este derivat din plasmă reunită (p. 1011) și conține anticorpi IgG la o mare varietate de organisme comune. Înlocuirea cu imunoglobuline poate fi administrată fie intravenos, fie subcutanat, adesea de către pacient, cu scopul de a menține nivelurile minime de IgG în limitele normale. Imunizarea nu este în general eficientă din cauza defectului de producere a anticorpilor IgG. Ca și în cazul tuturor deficiențelor imune primare, vaccinurile vii trebuie evitate (p. 148).

Deficiențe imune secundare

Deficiențele imune secundare sunt mult mai frecvente decât deficiențele imune primare (caseta 4.7). Cauzele comune includ infecțiile, cum ar fi HIV și rujeola, și medicamentele citotoxice și imunosupresoare, în special

4.7 Cauze ale deficienței imune secundare

Fiziologic

Răspunsurile celulelor T: scădere, cu răspunsuri reduse de hipersensibilitate de tip întârziat.

Producția de anticorpi: a scăzut pentru mulți antigeni exogeni. Deși autoanticorpii sunt detectați frecvent, bolile autoimune sunt mai puțin frecvente.

Răspuns la vaccinare: redus, de exemplu, 30% dintre persoanele în vârstă sănătoase pot să nu dezvolte imunitate protectoare după vaccinarea antigripală.

Tulburări alergice și respingerea transplantului: mai puțin frecvente.

Susceptibilitate la infecții: crescută, de exemplu pneumonia dobândită în comunitate de trei ori și infecția tractului urinar de 20 de ori. Infecțiile latente, inclusiv tuberculoza și herpesul zoster, pot fi reactivate.

Manifestări de inflamație: pot fi absente, de exemplu lipsa de pirexie sau leucocitoză. cele utilizate în managementul transplantului, autoimunității și cancerului. Deficiența imunitară fiziologică apare la extremele vieții; scăderea răspunsului imun la vârstnici este cunoscută sub numele de senescență imună (caseta 4.8). Managementul imunodeficienței secundare este descris în capitolele relevante

privind bolile infecțioase (cap. 13), HIV (cap. 14), oncologie (cap. 11) și tulburări hematologice (cap. 24).

RĂSPUNSUL INFLAMATORII

Inflamația este răspunsul țesuturilor la leziuni sau infecții și este necesară pentru repararea și vindecarea normală. Această secțiune se concentrează pe răspunsul inflamator generic și pe manifestările sale multisistemice. Rolul inflamației în anumite boli este ilustrat în multe alte capitole ale acestei cărți.

Fiziologia și patologia inflamației

Inflamație acută

Inflamația acută este rezultatul interacțiunii rapide și complexe dintre celulele și moleculele solubile ale sistemului imunitar înnăscut. Semnele externe clasice includ căldură, roșeață, durere și umflături (calor, rubor, durere și edem, Fig. 4.8).

Procesul inflamator este inițiat de leziuni tisulare locale sau infecție. Celulele epiteliale deteriorate produc citokine și peptide antimicrobiene, provocând infiltrarea precoce a celulelor fagocitare. Ca rezultat, există producerea de leucotriene, prostaglandine, histamină, kinine, anafilotoxine și oxid nitric sintază inductibilă în țesutul inflamat. Efectul este vasodilatația și creșterea permeabilității vasculare locale, ceea ce crește traficul de lichid și celule către țesutul afectat. În plus, citokinele proinflamatorii produse la locul leziunii au efecte sistemice profunde. IL-1, TNF-a și IL-6 acționează asupra hipotalamusului pentru a ridica temperatura de referință, provocând febră și, de asemenea, stimulează producția de proteine de fază acută.

Proteine de fază acută

Proteinele de fază acută sunt produse de ficat ca răspuns la stimuli inflamatori și au o gamă largă de activități. CRP și amiloidul A seric pot fi crescute de 1000 de ori, contribuind la apărarea gazdei și stimulând repararea și regenerarea. Fibrinogenul joacă un rol esențial în vindecarea rănilor, iar a1-antitripsina și a1-antichimotripsina controlează cascada proinflamatoare prin neutralizarea enzimelor produse de neutrofilele activate, prevenind distrugerea țesuturilor pe scară largă. În plus, antioxidanții, cum ar fi haptoglobina și mangan superoxid dismutaza, captează radicalii liberi de oxigen, în timp ce nivelurile crescute de proteine care leagă fierul, cum ar fi feritina și lactoferina, scad fierul disponibil pentru absorbție de către bacterii (p. 1023). Imunoglobulinele nu sunt proteine de fază acută, dar sunt adesea crescute în inflamația cronică.

Rezolvarea inflamației

Rezolvarea unui răspuns inflamator este crucială pentru vindecarea normală. Aceasta implică o modulare în jos activă

Cefalee Confuzie Anorexie

Tensiune arterială scăzută

Ficat:

T Sinteza proteinelor de fază acută

Ganglioni limfatici drenaţi măriţi

Limfangita ascendentă

Hipotalamus:

Modificarea punctului de referință al temperaturii Febră

Transpiraţie

Răspunsuri la stres neuro-endocrin și autonom

Flushing

T Frecvența respiratorie

T Frecvența cardiacă, suflu de flux

Celulita locala Durere Inrosire Umflare

Unghia 1

Eliberarea suprarenală de glucocorticoizi și catecolamine

Eliberarea de insulină din pancreas Măduva osoasă:

T Producerea și mobilizarea neutrofilelor

Ruptura pielii

Leziuni tisulare

Infecție locală

. Bacteriile

Mediatori inflamatori și citokine

Vasodilatație Neutrofile

T Local vascular +

permeabilitate Macrofage

Fagocitoză Producerea de citokine Vasodilataţia T Permeabilitatea vasculară locală

T Influx de leucocite

Fig. 4.8 Caracteristicile clinice ale inflamației acute. În acest exemplu, răspunsul este la o rănire penetrantă și o infecție a piciorului.

a stimulilor inflamatori și repararea leziunilor observatorilor asupra țesuturilor locale. Neutrofilele extravazate suferă apoptoză și sunt fagocitate de macrofage, împreună cu resturile de microorganisme. Macrofagele sintetizează, de asemenea, colagenaza și elastaza, care descompun țesutul conjunctiv local și elimină resturile. Citokinele derivate din macrofage, inclusiv factorul de creștere transformant (TGF)-P și factorul de creștere derivat din trombocite, atrag fibroblastele și promovează sinteza de colagen nou, în timp ce factorii angiogeni stimulează formarea de noi vase.

Sepsis și șoc septic

Șocul septic este manifestarea clinică a inflamației copleșitoare (p. 190). Eșecul mecanismelor normale de inhibiție are ca rezultat producția excesivă de citokine proinflamatorii de către macrofage, provocând hipotensiune arterială, hipovolemie, scăderea perfuziei și edem tisular. În plus, activarea necontrolată a neutrofilelor determină eliberarea de proteaze și radicali liberi de oxigen în vasele de sânge, dăunând endoteliului vascular și crescând și mai mult permeabilitatea capilară. Activarea directă a căii de coagulare se combină cu distrugerea celulelor endoteliale pentru a forma cheaguri în vasele deteriorate. Consecințele clinice includ colapsul cardiovascular, sindromul de detresă respiratorie acută, coagularea intravasculară diseminată, insuficiența multiorganică și adesea moartea. Șocul septic rezultă cel mai frecvent din infecția cu bacterii Gram-negative, deoarece lipopolizaharida este deosebit de eficientă în activarea cascadei inflamatorii.

Inflamație cronică

În cele mai multe cazuri, dezvoltarea unui răspuns imun activ are ca rezultat eliminarea sau controlul stimulului inflamator cu afectare locală minimă. Eșecul eliminării poate duce la inflamație cronică. Microorganismele persistente stimulează acumularea continuă de neutrofile, macrofage și limfocite T activate. Dacă aceasta este asociată cu depunerea locală de țesut conjunctiv fibros, se poate forma un granulom. Granuloamele sunt caracteristice infecțiilor precum tuberculoza și lepra, în care microorganismul este protejat de un perete celular robust care îl protejează de ucidere, în ciuda fagocitozei.

Răspunsurile imune prea viguroase sau prelungite pot provoca leziuni tisulare ale observatorilor, cunoscute sub numele de răspunsuri de hipersensibilitate. Clasificarea Gell și Coombs a tulburărilor de hipersensibilitate este discutată la pagina 87.

Investigații în inflamație

Modificările asociate cu inflamația se reflectă în multe investigații de laborator. Leucocitoza este frecventă și reflectă tranzitul neutrofilelor și monocitelor activate către locul infecției. Numărul de trombocite poate fi, de asemenea, crescut. Cea mai utilizată măsură de laborator a inflamației acute este proteina C reactivă (vezi mai jos). Nivelurile plasmatice ale multor altor reactanți de fază acută, inclusiv fibrinogenul, feritina și componentele complementului, sunt crescute ca răspuns la inflamația acută, în timp ce nivelurile de albumină sunt reduse. Inflamația cronică este asociată frecvent cu o anemie normocitară normocromă a bolii cronice (p. 1023).

Proteina C reactivă

Proteina C reactivă (CRP) este un reactant de fază acută sintetizat de ficat, care opsonizează agenții patogeni invadatori. Nivelurile CRP cresc în 6 ore de la un stimul inflamator și pot crește de până la 1000 de ori. Măsurarea CRP oferă un indice direct al inflamației acute și, deoarece timpul de înjumătățire plasmatică al CRP este de 19 ore, nivelurile scad imediat odată ce stimulul este îndepărtat. Măsurarea secvențială este utilă în monitorizarea bolii (caseta 4.9). Din motive care rămân neclare, unele boli sunt asociate doar cu creșteri minore ale CRP, în ciuda dovezilor fără echivoc ale inflamației active. Acestea includ LES, scleroza sistemică, colita ulceroasă și leucemia. Cu toate acestea, infecția intercurrentă provoacă un răspuns semnificativ CRP în aceste condiții.

Viteza de sedimentare a eritrocitelor

Spre deosebire de CRP, rata de sedimentare a eritrocitelor (ESR) este o măsură indirectă a inflamației. Măsoară cât de repede cad eritrocitele prin sângele anticoagulat și este determinat de o combinație între compoziția proteinelor plasmatice și morfologia eritrocitelor circulante. Acești factori guvernează tendința celulelor roșii de a se agrega, care este determinantul major al ESR. Eritrocitele sunt în mod inerent încărcate negativ, iar acest lucru le împiedică să se aglomereze în fluxul sanguin. Proteinele plasmatice sunt încărcate pozitiv, iar o creștere a proteinelor plasmatice neutralizează încărcătura de suprafață a eritrocitelor, depășind forțele lor de respingere inerente și făcându-le agregarea sau stivuirea ca anvelopele, formând rulouri. Rouleaux au un raport masa/suprafață mai mare decât celulele roșii individuale și, prin urmare, sedimentează mai repede.

Cea mai frecventă cauză a unei VSH crescute este un răspuns de fază acută, care duce la o creștere a concentrației de reactanți de fază acută, inclusiv CRP. Cu toate acestea, alte afecțiuni care nu afectează proteinele de fază acută pot modifica compoziția și concentrația altor proteine plasmatice (vezi Caseta 4.9). De exemplu, imunoglobulinele cuprind o proporție semnificativă de proteine plasmatice, dar nu participă la răspunsul de fază acută. Astfel, orice condiție care provoacă o creștere monoclonală sau policlonală a imunoglobulinelor serice va crește VSH fără o creștere corespunzătoare a CRP. În plus, modificările suprafeței și densității eritrocitelor influențează sedimentarea, iar morfologia anormală a celulelor roșii poate face imposibilă formarea de rouleaux. Din aceste motive, în sferocitoză și anemia falciformă apare un VSH inadecvat de scăzut.

Întrucât CRP este un indicator timpuriu simplu și sensibil al răspunsului în faza acută, este din ce în ce mai utilizat în detrimentul ESR. Dacă sunt utilizate atât ESR cât și CRP, orice discrepanță trebuie rezolvată prin evaluarea determinanților individuali ai VSH, adică hemoleucograma completă și filmul sanguin, imunoglobulinele serice (IgG, IgA și IgM) și electroforeza proteică. Concentrația de IgE în

plasma este foarte scăzută și nu contribuie semnificativ la VSH.

Vâscozitatea plasmatică

Vâscozitatea plasmatică este o altă măsură surogat a concentrației proteinelor plasmatice. La fel ca VSH-ul, este afectat de concentrația de proteine plasmatice mari, inclusiv fibrinogen și imunoglobuline. Cu toate acestea, nu este afectat de proprietățile eritrocitelor și este, în general, considerat a fi mai fiabil decât ESR.

Prezentând probleme în inflamație

La majoritatea pacienților care prezintă manifestările de inflamație acută prezentate în Figura 4.8, este posibil să se identifice rapid sursa problemei și să se evalueze consecințele, așa cum sa discutat în alte capitole. Manifestările sistemice ale inflamației includ febră (p. 296), leucocitoza (p. 1005) și șoc (p. 190).

VSH crescut inexplicabil

ESR nu trebuie utilizat pentru a depista prezența bolii la pacienții asimptomatici. Cu toate acestea, în era testărilor frecvente de rutină de laborator, o ESR crescută inexplicabilă este o problemă comună.

Evaluare clinică

O istorie cuprinzătoare și o examinare sunt cruciale. Creșteri extreme ale VSH (> 100 mm/h) apar rar în absența unei boli semnificative (vezi Caseta 4.9).

Investigatii

Evaluarea CRP, imunoglobulinele serice și electroforeza și electroforeza urinară va ajuta la determinarea dacă creșterea VSH se datorează unui proces inflamator (vezi Caseta 4.9).

Hemoleucograma și filmul complet pot arăta o anemie normocitară, normocromă, care apare în multe boli cronice. Leucocitoza poate reflecta infecție, boli inflamatorii sau necroză tisulară. Neutrofilia sugerează infecție sau inflamație acută. Limfocitele atipice pot apărea în unele infecții cronice, cum ar fi citomegalovirusul (CMV) și virusul Epstein-Barr (EBV).

Anomalii ale funcției hepatice sugerează fie un proces infecțios local (hepatită, abces hepatic sau sepsis biliar), fie o boală sistemică, inclusiv malignitate.

Trebuie efectuate culturi de sânge și urină. Poate fi relevantă măsurarea anticorpilor citoplasmatici antinucleari și antineutrofili și excluderea infecțiilor cronice, inclusiv HIV și sifilis.

În circumstanțele neobișnuite când VSH este crescută, dar atât CRP, cât și imunoglobulinele sunt normale, fibrinogenul trebuie măsurat. Fibrinogenul crescut determină o VSH mai mare la persoanele în vârstă, la femei și la pacienții cu insuficiență renală sau cardiacă, obezitate și diabet zaharat.

Imagistica

Dacă este indicat de caracteristicile clinice și de laborator, o radiografie toracică și tomografie computerizată abdominală (CT) pot identifica o sursă de infecție sau malignitate necunoscută. O ecografie abdominală și pelviană poate identifica leziuni hepatice, ganglioni abdominali și abcese intraabdominale sau pelvine locale. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) este mai potrivită pentru diagnosticul de infecții ale țesuturilor moi sau ale oaselor/articulațiilor. Ecocardiografia este utilizată pentru a căuta vegetații și pentru a evalua funcția valvei în cazul suspiciunii de endocardită bacteriană. Scanările celulelor albe sunt rareori indicate, dar pot fi utile în identificarea locului infecției piogene. Scanarea osoasă izotopică poate oferi dovezi de malignitate sau infecție osoasă focală.

Sindroame febrile periodice

Aceste tulburări rare sunt caracterizate prin episoade recurente de febră și inflamație sistemică, asociate cu un răspuns crescut de fază acută.

Febra mediteraneană familială

Febra mediteraneană familială (FMF) este cea mai frecventă dintre febrele periodice familiale, afectând predominant oamenii mediteraneeni, inclusiv arabi, turci, evrei sefarzi și armeni. Rezultă din mutații ale genei MEFV, care codifică o proteină numită pirina. Pirina reglează inflamația mediată de neutrofile prin suprimarea indirectă a producției de IL-1. FMF se caracterizează prin atacuri dureroase recurente de febră asociate cu peritonită, pleurită și artrită, care durează de la câteva ore până la 4 zile și care sunt asociate cu niveluri semnificativ crescute de CRP. Simptomele se rezolvă complet între episoade. Majoritatea persoanelor au primul atac înainte de vârsta de 20 de ani. Complicația majoră a FMF este amiloidoza AA (vezi mai jos). Colchicina reduce semnificativ numărul de episoade febrile la 90% dintre pacienți, dar este ineficientă în timpul crizelor acute.

Deficitul de mevalonat kinaza

Deficitul de mevalonat kinaza (cunoscut anterior sub numele de sindrom hiper-IgD sau HIDS) este o tulburare autosomal recesivă care provoacă atacuri recurente de febră, dureri abdominale, diaree, limfadenopatie, artralgii, leziuni ale pielii și ulcerații aftoase. Majoritatea pacienților provin din Europa de Vest, în special din Țările de Jos și nordul Franței. Mevalonat kinaza este implicată în metabolismul colesterolului, dar de ce mutațiile genei sale provoacă o febră periodică inflamatorie rămâne necunoscut. Nivelurile serice de IgD și IgA sunt crescute în mod persistent, iar nivelurile CRP sunt crescute în timpul atacurilor acute. Medicamentele antiinflamatoare standard (inclusiv colchicina și steroizii) sunt ineficiente.

sindromul periodic asociat receptorului TNF

Sindromul periodic asociat receptorului TNF (TRAPS), cunoscut și sub denumirea de febră Hiberniană, este un sindrom autosomal dominant, care provoacă febră periodică recurentă, artralgii, mialgii, serozită și erupții cutanate, care au fost raportate în multe grupuri etnice. Atacurile pot fi prelungite (durează peste 1 săptămână). În timpul unui atac tipic, există

neutrofilie, CRP crescut și niveluri crescute de IgA. Diagnosticul poate fi confirmat prin niveluri serice scăzute ale receptorului TNF solubil de tip 1 și prin analiza genei TNFRSF1A. Ca și în FMF, complicația majoră este amiloidoza și se recomandă screening-ul regulat pentru proteinurie. TRAPS răspunde la corticosteroizi sistemici și la terapiile biologice, inclusiv terapia cu receptori solubili de TNF și antagoniștii receptorilor IL-1 (p. 1102).

amiloidoza

Amiloidozele sunt un grup de tulburări dobândite și ereditare caracterizate prin depunerea extracelulară de proteine insolubile (Caseta 4.10). Aceste depozite complexe constau din fibrile ale proteinei specifice implicate, legate de glicozaminoglicani, proteoglicani si amiloidul seric P (SAP). Acumularea de proteine poate fi localizată sau sistemică, iar manifestările clinice depind de organele afectate. Diagnosticul de amiloidoză trebuie luat în considerare în toate cazurile de sindrom nefrotic inexplicabil (p. 476), cardiomiopatie (p. 636) și neuropatie periferică (p. 1223).

Diagnostic

Diagnosticul se stabilește prin biopsie, care poate fi a unui organ afectat, rect sau grăsime subcutanată. Caracteristica histologică patognomonică este birefringența verde-măr a depozitelor de amiloid atunci când sunt colorate cu colorant roșu Congo și văzute în lumină polarizată. Colorația imunohistochimică poate identifica tipul de fibrilă de amiloid prezent. Scintigrafia cantitativă cu SAP radiomarcat este un instrument valoros în determinarea încărcării generale și a distribuției depozitelor de amiloid.

management

Scopurile tratamentului sunt de a sprijini funcția organelor afectate și, în amiloidoza dobândită, de a preveni depunerea ulterioară de amiloid prin tratamentul cauzei primare. Când aceasta din urmă este posibilă, poate apărea regresia depozitelor de amiloid existente. Transplantul hepatic poate oferi tratament definitiv la pacienții selectați cu amiloidoză ereditară transtiretină.

BOALA AUTOIMUNA

Autoimunitatea poate fi definită ca prezența răspunsurilor imune împotriva țesutului propriu. Acesta poate fi un fenomen inofensiv, identificat doar prin prezența autoanticorpilor cu titru scăzut sau a celulelor T autoreactive. Cu toate acestea, dacă aceste răspunsuri provoacă leziuni semnificative ale organelor, acest lucru are ca rezultat boli autoimune, care sunt o cauză majoră a morbidității cronice și a dizabilității, care afectează până la 1 din 30 de adulți la un moment dat (Caseta 4.11).

Fiziopatologia autoimunității

Toleranță imunologică

Autoimunitatea rezultă din eşecul toleranţei imunologice, procesul prin care sistemul imunitar recunoaște și acceptă țesutul de sine. Există o serie de mecanisme de toleranţă imună. Toleranța centrală apare în timpul dezvoltării limfocitelor, când limfocitele T și B care recunosc auto-antigenele sunt eliminate înainte de a se diferenția în celule complet imunocompetente. Acest proces este cel mai activ în viața fetală, dar

continuă de-a lungul vieții pe măsură ce se generează limfocite imature. Inevitabil, unele celule autoreactive evadează deleția și ajung la țesuturile periferice, unde sunt controlate de mecanisme de toleranță periferică. Acestea includ suprimarea celulelor autoreactive de către celulele T reglatoare, generarea de hiposensibilitate funcțională („anergie”) în limfocite care întâlnesc antigenul în absența semnalelor co-stimulatoare care însoțesc inflamația și moartea celulelor T prin apoptoză.

Bolile autoimune se dezvoltă atunci când limfocitele autoreactive scapă din aceste mecanisme de toleranță și se activează.

Factori care predispun la boli autoimune Bolile autoimune sunt mult mai frecvente la femei decât la bărbați, din motive care rămân neclare. Majoritatea bolilor autoimune au factori determinanți genetici multipli (caseta 4.12). Multe sunt asociate cu variații la loci HLA specifici, reflectând importanța genelor HLA în modelarea răspunsurilor limfocitelor. Alte gene de susceptibilitate importante includ cele care determină activitatea citokinelor, co-stimularea și moartea celulară. Chiar dacă unele dintre aceste asocieri sunt cele mai puternice care au fost identificate în bolile poligenice (p. 68), ele au valoare predictivă limitată și nu sunt utile în determinarea riscului de boală pentru pacienții individuali. Mai mulți factori dobândiți pot declanșa autoimunitatea la indivizii predispuși genetic, inclusiv infecția, fumatul și nivelul hormonilor. Cea mai studiată dintre acestea este infecția, așa cum apare în febra reumatică acută după infecția cu streptococ sau artrita reactivă.

în urma infecției bacteriene. Au fost postulate o serie de mecanisme, cum ar fi reactivitatea încrucișată între agentul patogen infecțios și auto-antigenele (mimica moleculară) și eliberarea de antigene sechestrate, care nu sunt de obicei vizibile pentru sistemul imunitar, din țesutul deteriorat. Alternativ, infecția poate duce la producerea de citokine inflamatorii, care copleșesc mecanismele normale de control care previn deteriorarea trecătorilor. Ocazional, dezvoltarea bolii autoimune este un efect secundar al tratamentului medicamentos. De exemplu, produsele metabolice ale agentului anestezic halotan se leagă de enzimele hepatice, rezultând o proteină nouă din punct de vedere structural. Acesta este recunoscut ca un nou antigen (străin) de către sistemul imunitar, iar autoanticorpii și celulele T activate îndreptate împotriva acestuia pot provoca necroză hepatică.

Clasificarea bolilor autoimune

Spectrul de boli autoimune este larg. Ele pot fi clasificate după afectarea organelor (vezi Caseta 4.11) sau după mecanismul predominant responsabil de afectarea țesuturilor. Clasificarea Gell și Coombs a hipersensibilității este cea mai utilizată și distinge patru tipuri de răspuns imunitar care duc la afectarea țesuturilor observatorului (caseta 4.13).

Hipersensibilitatea de tip I este relevantă în alergie, dar nu este asociată cu boala autoimună.

În hipersensibilitatea de tip II, leziunea este localizată pe un singur țesut sau organ și este mediată de autoanticorpi specifici.

Hipersensibilitatea de tip III este o reacție generalizată rezultată din depunerea complexului imun care inițiază activarea cascadei complementului clasic, precum și recrutarea și activarea fagocitelor și limfocitelor CD4+. Locul de depunere a complexului imun este determinat de cantitatea relativă de anticorp, mărimea complexelor imune, natura antigenului și hemodinamica locală. Depunerea generalizată a complexelor imune dă naștere la boli sistemice precum LES.

În hipersensibilitatea de tip IV, celulele T activate și macrofagele mediază fagocitoza și deteriorarea țesuturilor.

Investigații în autoimunitate

Autoanticorpi

O serie de autoanticorpi pot fi identificați în laborator și sunt utilizați în diagnosticarea și monitorizarea bolii, așa cum se discută în altă parte în această carte (de exemplu, 1067). Anticorpii sunt cuantificați fie prin titru (diluția minimă la care poate fi detectat anticorpul) fie prin concentrație (în unități standardizate).

Măsuri de activare a complementului

Cuantificarea componentelor complementului poate fi utilă în evaluarea bolilor mediate de complexul imun. Activarea clasică a căii complementului duce la o scădere a C4 circulant (neactivat) și este adesea asociată cu niveluri scăzute de C3. Măsurarea în serie a C3 și C4 este o măsură surogat utilă a formării complexului imun.

Crioglobuline

Crioglobulinele sunt anticorpi direcționați împotriva altor imunoglobuline și care formează complexe imune care precipită la frig. Ele sunt clasificate în trei tipuri pe baza proprietăților imunoglobulinei implicate (caseta 4.14). Testarea pentru crioglobuline necesită transportul unei probe de ser la laborator la 37°C. Crioglobulinele nu trebuie confundate cu aglutininele reci; aceştia din urmă sunt autoanticorpi direcţionaţi specific împotriva antigenului I/i de pe suprafaţa eritrocitelor, care pot provoca hemoliză intravasculară la frig (p. 1030).

ALERGIE

Bolile alergice sunt o cauză comună și în creștere de îmbolnăvire, afectând la un moment dat între 15% și 20% din populație. Acestea cuprind o serie de tulburări de la ușoare la care pun viața în pericol și afectează multe organe. Atopia este tendința de a produce un răspuns imunitar IgE exagerat la substanțe de mediu altfel inofensive, în timp ce o boală alergică poate fi definită ca manifestarea clinică a acestui răspuns imun IgE inadecvat.

Patologia alergiei

În mod normal, sistemul imunitar nu dă răspunsuri detectabile la numeroasele substanțe de mediu la care este expus zilnic. Cu toate acestea, într-o reacție alergică, expunerea inițială la o substanță exogenă altfel inofensivă (cunoscută ca alergen) declanșează producerea de anticorpi IgE specifici de către celulele B activate (Fig. 4.9). Acești anticorpi IgE se leagă de suprafața mastocitelor prin intermediul receptorilor IgE de mare afinitate, o etapă care nu este în sine asociată cu sechele clinice. Cu toate acestea, la reexpunere, alergenul se leagă de IgE legată de membrană care activează mastocitele, eliberând o varietate de mediatori (răspunsul de fază timpurie, Caseta 4.15). Această reacție de hipersensibilitate de tip I stă la baza simptomelor reacțiilor alergice, care variază de la strănut și rinoree până la anafilaxie (Caseta 4.16).

La unii pacienti, raspunsul in faza timpurie este urmat de activarea persistenta a mastocitelor, manifestata prin umflare continua si inflamatie locala. Aceasta este cunoscută sub numele de reacție de fază târzie și este mediată de bazofile, eozinofile și macrofage. Inflamația alergică de lungă durată sau recurentă poate da naștere unui răspuns inflamator cronic caracterizat printr-un infiltrat complex de macrofage, eozinofile și limfocite T, în plus față de mastocite și bazofile. Odată ce acest lucru a fost stabilit, inhibarea mediatorilor mastocitelor cu antihistaminice este ineficientă clinic.

Ocazional, activarea mastocitelor poate fi declanșată nespecific prin alte semnale, cum ar fi neuropeptide, anafilotoxine și peptide bacteriene.

Susceptibilitate la boli alergice

Incidența bolilor alergice este în creștere. Această tendință este în mare parte inexplicabilă, dar o teorie larg răspândită este „ipoteza igienei”. Aceasta sugerează că infecțiile la începutul vieții sunt de o importanță critică în maturizarea răspunsului imun și influențează sistemul imunitar împotriva dezvoltării alergiilor. Se sugerează că prevalența ridicată a bolilor alergice este pedeapsa pentru scăderea expunerii la infecții care a rezultat din îmbunătățirea salubrității și a îngrijirii sănătății.

O serie de factori predispun la boli alergice, dintre care cel mai puternic este istoricul familial. Au fost identificați o gamă largă de determinanți genetici ai susceptibilității bolii, inclusiv gene care controlează răspunsurile imune înnăscute, producția de citokine, nivelurile de IgE și capacitatea barierei epiteliale de a proteja împotriva agenților de mediu. Factorii de mediu care contribuie includ infecțiile bacteriene și virale, poluanții și fumul de țigară.

Efecte biologice

Preformat și depozitat în granule

histaminei , chimiotaxie,

bronhoconstricție, permeabilitate capilară crescută, secreție crescută de mucus Bronhoconstricție, activează complementul C3

Chemotaxia eozinofilelor Chemotaxia neutrofilelor

Sintetizată la activarea mastocitelor

Creșterea permeabilității vasculare, chimiotaxie, secreție de mucus, contracție a mușchilor netezi Bronhoconstricție, agregare trombocitară, vasodilatație Bronhoconstricție Bronhoconstricție, chemotaxia eozinofilelor și neutrofilelor

4.16 Boli alergice frecvente

Prezentând probleme în alergie

O abordare generală a pacientului alergic

Prezentările frecvente ale bolii alergice sunt prezentate în Caseta 4.16. Acest capitol descrie principiile generale ale abordării pacientului alergic și unele dintre manifestările mai severe ale alergiei.

Evaluare clinică

Atunci când se evaluează o posibilă boală alergică, este important să se identifice ce înseamnă pacientul prin alergie, deoarece până la 20% din populația Regatului Unit se descrie ca având o alergie alimentară, deși mai puțin de 1% au o reacție de hipersensibilitate mediată de IgE confirmată la provocarea dublu-orb. Trebuie stabilită natura simptomelor și identificați factori declanșatori specifici, împreună cu predictibilitatea unei reacții și decalajul de timp dintre expunerea la un potențial alergen și apariția simptomelor. O reacție alergică apare de obicei în câteva minute de la expunere și

provoacă simptome previzibile (angioedem, urticarie, respirație șuierătoare și așa mai departe). Ar trebui să se facă o anchetă specifică despre alte simptome alergice, trecute și prezente, și despre istoricul familial de boală alergică. Ar trebui identificați potențialii alergeni la domiciliu și la locul de muncă și trebuie întotdeauna luată un istoric detaliat al medicamentelor, inclusiv conformarea, efectele secundare și utilizarea terapiilor complementare.

Investigatii

Teste prick cutanate

Acestea sunt principalele teste de alergie. O picătură de soluție de alergen standardizat diluată este plasată pe antebraț și pielea este perforată superficial prin picătură cu o lancetă sterilă. După 15 minute, un răspuns pozitiv este indicat de un răspuns local de ușurare și erupție cu cel puțin 2 mm mai mare decât controlul negativ. Un avantaj major al testării prin prick-uri cutanate este că pacienții pot vedea clar rezultatele, ceea ce poate fi util în obținerea conformității cu măsurile de evitare. Dezavantajele includ riscul de la distanță al unei reacții alergice severe, așa că ar trebui să fie disponibile facilități de resuscitare. Rezultatele nu sunt de încredere la pacienții cu boală extinsă a pielii. Antihistaminicele inhibă amploarea răspunsului și trebuie întrerupte înainte de testare; corticosteroizii nu influențează rezultatele testelor.

Teste specifice IgE

O alternativă la testarea prin prick cutanată este cuantificarea IgE îndreptată împotriva alergenului presupus. Sensibilitatea și specificitatea testelor IgE specifice (cunoscute anterior ca teste radioalergosorbente, RAST) sunt mai mici decât testele prick cutanate. Cu toate acestea, testele IgE pot fi foarte utile dacă testarea cutanată este inadecvată: de exemplu, la pacienții care iau antihistaminice sau la cei care au boli severe de piele sau dermatografie. Ele pot fi, de asemenea, utilizate pentru a testa reactivitatea încrucișată între veninurile de insecte și post mortem pentru a identifica alergenii responsabili de anafilaxia letală.

Nu există nicio indicație pentru testarea anticorpilor IgG specifici la alergeni în investigarea bolilor alergice.

Expunere supravegheată la alergen (test de provocare) Provocările cu alergeni sunt de obicei efectuate în centre specializate și includ testarea provocării bronșice, provocarea nazală și provocarea alimentară. Acestea pot fi deosebit de utile în investigarea astmului profesional sau a alergiilor alimentare.

Triptaza mastocitară

După o reacție alergică sistemică, nivelul circulant al mediatorilor mastocitari crește dramatic. Triptaza este cea mai stabilă dintre acestea, iar nivelul seric atinge vârful la 1-2 ore. Măsurarea triptazei mastocitelor serice este extrem de utilă în investigarea unui posibil

eveniment anafilactic. În mod ideal, măsurătorile ar trebui făcute în momentul reacției și 3 ore și 24 de ore mai târziu.

Markeri nespecifici ai bolii atopice: IgE totale serice și eozinofilie

Eozinofilia din sângele periferic este frecventă la persoanele atopice. Cu toate acestea, o eozinofilie mai mare de 20% sau un număr absolut de eozinofile peste 1,5 x 109/L ar trebui să inițieze căutarea unei cauze non-atopice (p. 311).

Atopia este cea mai frecventă cauză a IgE totale crescute în țările dezvoltate. Cu toate acestea, există multe alte cauze, inclusiv infecții cu paraziți și helminți (p. 369 și 381), limfomul (p. 1041), reacții la medicamente și vasculita Churg-Strauss (p. 1118). Mai mult, poate apărea o boală alergică semnificativă în ciuda unui nivel total normal de IgE. Astfel, cuantificarea totală a IgE nu este indicată în investigația de rutină a bolii alergice.

management

Evitarea alergenului trebuie încercată cu rigurozitate și poate fi necesar sfatul dieteticienilor specialiști și al medicilor de medicina muncii.

Antihistaminicele blochează receptorii histaminei H1, inhibând astfel efectele eliberării histaminei. Preparatele cu acțiune prelungită, nesedative sunt deosebit de utile pentru profilaxia atacurilor frecvente.

Corticosteroizii reglează în jos producția de citokine proinflamatorii. Sunt foarte eficiente în bolile alergice și, dacă sunt utilizate local, efectele lor adverse pot fi minimizate.

Cromoglicatul de sodiu stabilizează membrana mastocitară, inhibând eliberarea mediatorilor vasoactivi. Este eficient ca agent profilactic in astm si rinita alergica, dar nu are rol in atacurile acute. Este slab absorbit și, prin urmare, este ineficient în gestionarea alergiilor alimentare.

Imunoterapia specifică antigenului implică administrarea secvenţială a unor cantităţi crescânde de alergen diluat pe o perioadă prelungită de timp. Mecanismul său de acțiune este necunoscut, dar este extrem

eficient în prevenirea anafilaxiei veninului de insecte și a rinitei alergice secundare polenului de iarbă (caseta 4.17). Calea tradițională de administrare este prin injecții subcutanate, care prezintă risc de anafilaxie și trebuie efectuate numai în centre specializate. Mai recent, imunoterapia sublinguală s-a dovedit a fi eficientă în gestionarea alergiei moderate la polenul de iarbă, iar studiile clinice de imunoterapie pentru alergia alimentară sunt în desfășurare.

• Omalizumab, un anticorp monoclonal împotriva IgE, inhibă legarea IgE de mastocite și bazofile. Este eficient în astmul și rinita alergic moderat și sever.

EBM 4.17 Imunoterapie pentru alergie

„Imunoterapia este eficientă pentru tratamentul rinitei alergice, astmului alergic și al hipersensibilității la insecte înțepătoare. Studiile clinice până în prezent nu susțin utilizarea imunoterapiei cu alergeni pentru hipersensibilitatea alimentară, urticaria cronică și/sau angioedemul.

• Grupul de lucru comun privind parametrii de practică. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90:1-40.

Pentru mai multe informații: www.cochrane.org/cochrane-reviews

• Adrenalina autoinjectabilă preîncărcată (epinefrină) poate salva viața în anafilaxia acută.

Anafilaxia

Anafilaxia este o reacție alergică sistemică, care poate pune viața în pericol, cauzată de eliberarea histaminei și a altor mediatori vasoactivi din mastocite. Riscul de deces este crescut la pacienții cu astm bronșic preexistent, în special dacă acesta este slab controlat și când tratamentul cu adrenalină (epinefrină) este întârziat.

Evaluare clinică

Caracteristicile clinice sunt prezentate în Figura 4.10. Ar trebui evaluată severitatea unei reacții; timpul dintre expunerea la alergen și apariția simptomelor oferă un ghid. Ar trebui să se facă anchetă cu privire la potențialele declanșatoare; dacă acestea nu sunt imediat evidente, un istoric detaliat al ultimelor 24 de ore poate fi de ajutor. Cele mai frecvente declanșatoare sunt alimentele, latexul, veninul de insecte și medicamentele (caseta 4.18). Un istoric de răspunsuri alergice anterioare la agentul ofensator este frecvent. Calea de expunere la alergen poate influența principalele caracteristici clinice ale unei reacții; de exemplu, dacă un alergen este inhalat, simptomul major este frecvent respirația șuierătoare. Caracteristicile anafilaxiei se pot suprapune cu efectele toxice directe ale medicamentelor și veninurilor (cap. 9). Factori potențiali, cum ar fi

exerciții fizice sau alcool, poate scădea pragul pentru un eveniment anafilactic.

O serie de afecțiuni pot imita anafilaxia (vezi Fig. 4.10). Reacțiile anafilactoide rezultă din degranularea nespecifică a mastocitelor de către medicamente, substanțe chimice sau alți factori declanșatori (vezi Caseta 4.18) și nu implică anticorpi IgE. Prezentările clinice nu se pot distinge, iar în situația acută discriminarea între ele este inutilă. Cu toate acestea, acest lucru poate fi important în identificarea factorilor precipitanți și a măsurilor adecvate de evitare.

Investigatii

Măsurarea concentrațiilor serice de triptază mastocitară este utilă pentru a confirma diagnosticul. Testele specifice IgE pot fi de preferat testelor prick cutanate atunci când se investighează pacienții cu antecedente de anafilaxie.

management

Anafilaxia este o urgență medicală acută (caseta 4.19).

Persoanele care s-au recuperat după un eveniment anafilactic ar trebui să fie trimise pentru evaluare de specialitate. Scopul este de a identifica factorul declanșator, de a educa pacientul cu privire la evitarea și gestionarea episoadelor ulterioare și de a identifica dacă este indicat un tratament specific, cum ar fi imunoterapia. Dacă factorul declanșator nu poate fi identificat sau nu poate fi evitat, recurența este frecventă. Pacienților care au suferit anterior un eveniment anafilactic trebuie să li se prescrie adrenalină autoinjectabilă (epinefrină), iar ei și familiile sau îngrijitorii lor trebuie instruiți cu privire la utilizarea acesteia (Caseta 4.20). Utilizarea unei brățări MedicAlert (sau similare) va crește probabilitatea ca adrenalină să fie administrată în caz de urgență. Problemele cele mai relevante pentru alergia gravă la adolescenți sunt prezentate în Caseta 4.21.

Cum să prescrii adrenalină autoinjectabilă (epinefrină)

un specialist (de exemplu, imunolog sau alergolog)

Indicatii

Anafilaxia la alergeni greu de evitat, de exemplu venin de insecte și alimente

Reacții anafilactice idiopatice

Antecedente de reacții localizate severe cu risc crescut de anafilaxie viitoare, de exemplu reacție la urme de alergen sau expunere repetată probabilă la alergen

Antecedente de reacții localizate severe cu risc crescut de rezultat advers, în cazul în care apare anafilaxie, de exemplu astm bronșic slab controlat, lipsa accesului la îngrijiri de urgență

Contraindicații relative

Risc de aritmie sau sindrom coronarian acut

Boală cardiacă ischemică, hipertensiune arterială necontrolată

Antidepresive triciclice, inhibitori de monoaminooxidază, consum de cocaină

Puncte cheie de practică

Educația pacientului și a familiei

Aflați când și cum să utilizați dispozitivul

Purtați dispozitivul în orice moment

Solicitați asistență medicală imediat după utilizare

Purtați o brățară sau un colier de alertă

Includeți școala în educația pentru tinerii pacienți

Rețete

Specificați marca auto-injectorului, deoarece au mecanisme de declanșare diferite

Întotdeauna prescrieți două seringi

Evitați ^-blocantele, deoarece acestea pot crește severitatea unei reacții anafilactice și pot reduce răspunsul la adrenalină

1 || 4.21 Alergia în adolescență

Rezolvarea alergiei în copilărie: majoritatea copiilor afectați de alergie la lapte, ou, soia sau grâu vor crește din alergiile alimentare până la adolescență. Cu toate acestea, alergiile la alune, nuci de copac, pește și crustacee sunt adesea pe viață.

Comportament de risc și anafilaxie fatală: alergia gravă este din ce în ce mai frecventă la adolescenți și acesta este grupul cu cel mai mare risc pentru anafilaxia fatală indusă de alimente. Adolescenții alergici la alimente sunt mai predispuși decât adulții să mănânce alimente nesigure, să nege simptomele de reacție și să întârzie tratamentul de urgență.

Impactul emoțional al alergiilor alimentare: unii adolescenți neglijează să poarte un auto-injector prescris de adrenalină (epinefrină) din cauza neplăcerii și/sau stigmei asociate. Sondajele adolescenților alergici la alimente arată că mulți își asumă riscuri pentru că se simt izolați social de alergia lor.

edemul mucoasei intestinale poate provoca dureri abdominale și distensie.

În cele mai multe cazuri, mecanismul de bază este degranularea mastocitelor. Cu toate acestea, angioedemul poate fi ocazional mediat de concentrația locală crescută de bradikinină (caseta 4.22). Diferențierea mecanismului angioedemului este importantă în determinarea investigațiilor și a tratamentului adecvat.

Angioedem

Angioedemul este umflarea episodică, localizată, fără gropi a țesuturilor submucoase sau subcutanate. Aceasta afectează cel mai frecvent fața (Fig. 4.11), extremitățile și organele

genitale. Implicarea laringelui sau a limbii poate cauza obstrucție a tractului respirator care pune viața în pericol și

Fig. 4.11 Angioedem. Acest tânăr are angioedem ereditar. A] Aspect normal. [B] În timpul unui atac acut. Din Helbert 2006 - vezi p. 96.

[B

4.22 Tipuri de angioedem

Alergii specifice

Alergia la veninul de insecte

Reacțiile locale care nu sunt mediate de IgE la înțepăturile de insecte sunt frecvente și pot provoca umflături extinse în jurul locului, care durează până la 7 zile. Acestea de obicei nu necesită tratament specific. Reacțiile toxice la venin după mai multe (50-100) înțepături simultane pot imita anafilaxia. În plus, expunerea la cantități mari de venin de insecte stimulează frecvent producerea de anticorpi IgE și, astfel, poate fi urmată de reacții alergice la înțepături unice. Reacțiile alergice mediate de IgE variază de la ușoare la care pun viața în pericol. Imunoterapia specifică antigenului cu venin de albine sau viespi reduce incidența anafilaxiei recurente de la 50-60% la 10%, dar necesită tratament timp de câțiva ani (vezi Caseta 4.17).

Alergia la arahide

Alergia la arahide este cea mai frecventă alergie legată de alimente. Peste 50% dintre pacienţi se prezintă înainte de vârsta de 3 ani, iar unii indivizi reacţionează la prima expunere cunoscută la alune, posibil din cauza sensibilizării cu cremele topice. Alunele sunt omniprezente în dieta occidentală și în fiecare an până la 25% dintre persoanele alergice la arahide vor experimenta o reacție ca urmare a expunerii accidentale.

Sindrom de alergie orală de mesteacăn

Acest sindrom se caracterizează printr-o combinație de febră a fânului cu polen de mesteacăn și angioedem local după contactul cu fructe proaspete (în special mere), legume și nuci. Fructele și legumele fierte sunt tolerate fără dificultate. Se datorează alergenilor împărtășiți sau reactivi încrucișați, care sunt distruși prin gătit sau digestie și poate fi confirmat prin testarea pielii cu fructe proaspete. Reacțiile alergice severe sunt neobișnuite.

deficit de inhibitor C1

Angioedem ereditar

Angioedemul ereditar (HAE), cunoscut și sub denumirea de deficiență moștenită a inhibitorului C1, este o tulburare autozomal dominantă cauzată de scăderea producției sau a activității proteinei inhibitoare C1. Această proteină reglatoare a complementului inhibă activarea spontană a căii clasice a complementului (vezi Fig. 4.3, p. 75). Inhibitorul C1 este, de asemenea, o proteină reglatoare pentru cascada de kinină, activarea căreia crește nivelul local de bradikinină și dă naștere la durere și umflare locală.

În AEE, angioedemul poate fi spontan sau declanșat de traumatisme sau infecții locale. Pot fi implicate mai multe părți ale corpului, în special fața, extremitățile, căile aeriene superioare și tractul gastro-intestinal. Edemul peretelui intestinal provoacă dureri abdominale severe. Cea mai importantă complicație este obstrucția laringiană, adesea asociată cu proceduri dentare minore, care poate fi fatală. Episoadele de angioedem sunt autolimitate și se rezolvă de obicei în 48 de ore. Pacienţii cu AEE se prezintă în general în adolescenţă, dar pot rămâne nediagnosticați mulți ani. Un istoric familial poate fi identificat în 80% din cazuri. AEE nu este asociată cu boli alergice și nu este asociată în mod specific cu urticarie.

4.23 Boli imunologice în sarcină

Boala alergică

Restricții alimentare ale mamei în timpul sarcinii sau alăptării: dovezile actuale nu le susțin pentru prevenirea bolilor alergice.

Alăptarea timp de cel puțin 4 luni: previne sau întârzie apariția dermatitei atopice, a alergiei la laptele de vacă și a respirației șuierătoare în copilăria timpurie, în comparație cu hrănirea cu lapte de formulă care conține proteină intactă din lapte de vacă.

Boală autoimună

Răspunsurile imune mediate de celulele T suprimate în timpul sarcinii: bolile autoimune se îmbunătățesc adesea în timpul sarcinii, dar se accentuează imediat după naștere. Cu toate acestea, o excepție este LES, care este predispus la exacerbare în timpul sarcinii.

Transferul pasiv de anticorpi materni: poate media bolile autoimune la făt și nou-născut, inclusiv LES, boala Graves și miastenia gravis.

Sindromul antifosfolipidic (p. 1055): o cauză importantă a pierderii fetale, a restricției creșterii intrauterine și a pre-eclampsiei.

Episoadele acute sunt întotdeauna însoțite de niveluri scăzute de C4, iar diagnosticul poate fi confirmat prin măsurarea inhibitorului C1. Prevenirea se face cu androgeni modificați (ex. danazol), care cresc producția endogenă de proteine ale complementului. Crizele acute severe trebuie tratate cu inhibitor de Cl purificat sau cu un antagonist al receptorului bradikininei (icatibant).

Deficit de inhibitor C1 dobândit

Această tulburare rară nu se poate distinge clinic de AEE, dar apare la vârsta adultă târziu. Este asociat cu boli autoimune și limfoproliferative. Tratamentul tulburării de bază poate induce remiterea angioedemului.

IMUNOLOGIE DE TRANSPLANT

Transplantul oferă oportunitatea tratamentului definitiv al bolii de organ în stadiu terminal. Complicațiile majore sunt respingerea grefei, toxicitatea medicamentului și infecția ca urmare a imunosupresiei. Supraviețuirea transplantului continuă să se îmbunătățească, ca urmare a introducerii unor agenți imunosupresori mai puțin toxici și a creșterii înțelegerii mecanismelor de respingere.

Transplantul de celule stem hematopoietice și complicațiile acestuia sunt discutate la pagina 1017.

Respingerea transplantului

Transplantul de organe solide stimulează inevitabil un răspuns imunitar agresiv al primitorului, cu excepția cazului în care transplantul are loc între gemeni monozigoți. Tipul și severitatea răspunsului de respingere sunt determinate de disparitatea genetică dintre donator și primitor, statutul imunitar al gazdei și natura țesutului.

transplantat (caseta 4.24). Cel mai important determinant genetic este diferența dintre proteinele HLA donor și receptor (p. 75). Polimorfismul extins al acestor proteine înseamnă că antigenele HLA donatoare sunt aproape invariabil recunoscute ca străine de către sistemul imunitar al primitorului, cu excepția cazului în care s-a făcut o încercare activă de a minimiza incompatibilitatea.

Respingerea acută celulară este cea mai comună formă de respingere a grefei. Este mediată de celulele T activate și are ca rezultat deteriorarea funcției grefei. Poate provoca febră, durere și sensibilitate peste grefă. De obicei, este susceptibil de terapie imunosupresoare crescută.

Respingerea hiperacută are ca rezultat distrugerea rapidă și ireversibilă a grefei. Este mediată de anticorpii primitori preexistenți împotriva antigenelor HLA donatorilor, care apar ca urmare a expunerii anterioare prin transplant, transfuzie de sânge sau sarcină. Este rar observată în practică, deoarece utilizarea screening-ului pentru anticorpi anti-HLA și potrivirea pretransplant asigură identificarea prealabilă a incompatibilității receptor-donator.

Respingerea vasculară acută este mediată de anticorpi formați de novo după transplant. Este mai redus decât răspunsul hiperacut din cauza utilizării imunosupresiei intercurente, dar este, de asemenea, asociat cu supraviețuirea redusă a grefei. Este indicată terapia imunosupresoare agresivă, iar îndepărtarea fizică a anticorpilor prin plasmafereză poate fi eficientă. Nu toți anticorpii anti-donator post-transplant provoacă leziuni ale grefei; consecințele lor sunt determinate de specificitatea și capacitatea de a declanșa alte componente ale sistemului imunitar, cum ar fi cascada complementului.

Eșecul cronic al alogrefei, cunoscut și sub denumirea de respingere cronică, este o cauză majoră a pierderii grefei. Este asociat cu proliferarea mușchiului neted vascular transplantat, fibroza interstițială și cicatricile. Patogenia este puțin înțeleasă, dar factorii care contribuie includ afectarea imunologică cauzată de respingerea subacută, hipertensiunea arterială, hiperlipidemia și toxicitatea cronică a medicamentelor.

Investigatii

Testarea pre-transplant

Tiparea HLA determină polimorfismele HLA ale unui individ și facilitează potrivirea donor-recipient.

Potențialii receptori de transplant sunt testați pentru prezența anticorpilor anti-HLA utilizând fie proteine HLA recombinante, fie un grup de limfocite de la indivizi cu tipuri de HLA larg reprezentative. Dacă sunt detectați anticorpi, specificitatea lor este caracterizată în continuare și beneficiarul este exclus de la primirea unui transplant care poartă aceste alele.

Potrivirea încrucișată donor-recipient este un test funcțional care testează direct dacă serul de la un receptor (care conține potențial anticorpi anti-donator) este capabil să lege și/sau să omoare limfocitele donatorului. Este specifică unei perechi potențiale donor-primitor și

se face imediat înainte de transplant. O potrivire încrucișată pozitivă este o contraindicație pentru transplant din cauza riscului de respingere hiperacută.

colorare C4d

C4d este un fragment al proteinei complementului C4 (vezi Fig. 4.3, p. 75). Depunerea de C4d în capilarele grefei indică activarea locală a căii clasice a complementului și oferă dovezi pentru deteriorarea mediată de anticorpi. Acest lucru este util în diagnosticul de respingere vasculară.

Complicațiile imunosupresiei transplantului

Prevenirea respingerii transplantului necesită tratament nedefinit cu agenți imunosupresori. În general, două sau mai multe medicamente imunosupresoare sunt utilizate în combinații sinergice pentru a minimiza efectele secundare ale medicamentului (caseta 4.25). Complicațiile majore ale imunosupresiei pe termen lung sunt infecția și malignitatea.

Riscul unor infecții oportuniste poate fi minimizat prin utilizarea medicamentelor profilactice (de exemplu, ganciclovir pentru profilaxia CMV și trimetoprimsulfametoxazol pentru profilaxia Pneumocystis). Imunizarea cu vaccinuri ucise este adecvată, deși răspunsul imun poate fi redus. Nu trebuie administrate vaccinuri vii.

Riscul crescut de malignitate apare deoarece supresia celulelor T duce la eșecul de a controla infecțiile virale. Tumorile asociate virusurilor includ limfomul (asociat cu EBV), sarcomul Kaposi (asociat cu herpesvirusul uman 8) și tumorile cutanate (asociate cu papilomavirusul uman). Imunosupresia este, de asemenea, asociată cu o mică creștere a incidenței cancerelor comune care nu sunt asociate cu infecția virală

(cum ar fi cancerul pulmonar, de sân și de colon), reflectând importanța celulelor T în supravegherea anticancer.

Donarea de organe

Problema majoră în transplant este deficitul de donatori de organe. Donatorii de organe cadaverice sunt de obicei persoane sănătoase anterior, care suferă de moartea trunchiului cerebral (p. 1161), frecvent ca urmare a accidentelor rutiere sau a evenimentelor cerebrovasculare. Cu toate acestea, chiar dacă organele ar fi obținute de la toți potențialii donatori cadaveri, numărul acestora ar fi insuficient pentru a satisface nevoile actuale. O alternativă este utilizarea donatorilor vii. Donarea vie altruistă, de obicei de la rude apropiate, este utilizată pe scară largă în transplantul renal. Donarea de organe vii este inevitabil asociată cu un anumit risc pentru donator, iar procesul este foarte reglementat pentru a asigura aprecierea pericolelor implicate. Din cauza preocupărilor legate de constrângere și exploatare, donarea non-altruistă de organe (vânzarea de organe) este ilegală în majoritatea țărilor.

Informații suplimentare și mulțumiri

Site-uri web

www.allergy.org.au Un site din Australia care oferă informații despre alergii, astm și boli ale sistemului imunitar.

www.anaphylaxis.org.uk Oferă informații și sprijin pentru pacienții cu alergii severe.

www.immunopaedia.org Un site sud-african conceput pentru furnizorii de servicii medicale care necesită o înțelegere generală a imunologiei, oferind studii de caz clinice, articole, link-uri și știri, cu un accent special pe imunologia HIV.

www.info4pi.org Un site din SUA administrat de fundația non-profit Jeffrey Modell, care oferă informații detaliate despre bolile imunodeficienței primare.

Mulțumiri de cifre

Fig. 4.11 Helbert M. Carne și oase ale imunologiei. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2006; drepturi de autor Elsevier.

P. Hanlon

M. Byers

JPH Wilding
HM Macdonald

Factorii de mediu și nutriționali în boală

PRINCIPII ȘI INVESTIGARE A FACTORILOR DE MEDIU ÎN BOLI

Efectele mediului asupra sănătății

Sănătatea reiese dintr-o interacțiune extrem de complexă între factori intrinseci pacientului și mediului său. Mulți factori din mediu influențează sănătatea, inclusiv aspecte ale mediului fizic, mediului biologic (bacterii, viruși), mediul construit și mediul social, dar aceștia cuprind și influențe mai îndepărtate, cum ar fi ecosistemul global (Fig. 5.1). Schimbările de mediu afectează multe sisteme fiziologice și nu respectă granițele dintre specialitățile medicale. Specialitatea „sănătate publică” din Marea Britanie se preocupă de investigarea și gestionarea sănătății în comunități și populații, dar principiile se aplică în toate specialitățile.

Expunerea la agenți infecțioși este un determinant major de mediu al sănătății și este descrisă în detaliu în Capitolul 6. Acest capitol descrie abordarea altor factori comuni de mediu care influențează sănătatea.

Ierarhia sistemelor - de la molecule la ecologii

Atunci când evaluează un pacient, un clinician ia în considerare în mod subconștient multe niveluri la care pot apărea probleme, inclusiv sistemele moleculare, celulare, tisulare, de organe și ale corpului. Când se ia în considerare influența mediului asupra sănătății, această „ierarhie a sistemelor" se extinde dincolo de individ pentru a include familia, comunitatea, populația și ecologia. Caseta 5.1 prezintă un exemplu de utilitate a acestui concept în descrierea factorilor determinanți ai bolii coronariene care operează la fiecare nivel al unei ierarhii.

Interacțiunile dintre oameni și mediul lor

Ierarhia sistemelor demonstrează că clinicianul nu trebuie să se concentreze prea repede asupra procesului bolii fără a lua în considerare contextul. Sănătatea este o calitate emergentă a unei interacțiuni complexe între mulți factori determinanți, inclusiv moștenirea genetică, circumstanțele fizice în care trăiesc oamenii (de exemplu, locuința, calitatea aerului, mediul de lucru), mediul social (de exemplu, niveluri de prietenie, sprijin și încredere), comportamentul personal (fumat, dietă, exerciții fizice) și accesul la bani și la alte resurse care le oferă oamenilor controlul asupra vieții lor. Îngrijirea sănătăţii nu este singurul determinant - şi de obicei nu este determinant major - al stării de sănătate a populaţiei.

Aceste sisteme nu funcționează izolat în comunități separate. Atunci când un grup răspunde la sănătatea proastă manipulând mediul său, consecințele pot fi globale. De exemplu, un fermier afgan care începe să cultive opiu pentru bani pentru a-și hrăni copiii influențează mediul unui adolescent din Europa; la rândul său, abuzul de droguri în Europa a favorizat o prevalență mai mare a bolilor infecțioase transmise prin sânge, cum ar fi virusul imunodeficienței umane/sindromul imunodeficienței dobândite (HIV/SIDA); la rândul lor, acestea s-au revărsat în boli cu transmitere sexuală. Acest proces contribuie semnificativ la tragedia epidemiei de HIV/SIDA.

Cursul vieții

Determinanții sănătății operează pe toată durata vieții. Valorile și comportamentele dobândite în timpul copilăriei și adolescenței au o influență profundă asupra

Fig. 5.1 Ierarhia sistemelor care influențează sănătatea populației.

De la Rao și colab. 2007 - vezi p. 132.

5.1 „Ierarhia sistemelor" aplicată bolii cardiace ischemice

rezultatele educaționale, perspectivele de angajare și riscul de îmbolnăvire. Atribute precum capacitatea de a forma relații empatice sau de a evalua riscul au o influență puternică asupra faptului că un tânăr adoptă un comportament dăunător, cum ar fi fumatul, activitatea sexuală riscantă și consumul abuziv de droguri. Influența asupra sănătății poate apărea chiar și înainte de naștere.

S-a demonstrat că indivizii cu greutate mică la naștere au o prevalență mai mare a afecțiunilor precum hipertensiunea arterială și diabetul de tip 2 la adulți tineri și a bolilor cardiovasculare la vârsta mijlocie. S-a sugerat că subnutriția în timpul gestației mijlocii și târzii „programează” permanent răspunsurile cardiovasculare și metabolice.

Această perspectivă „cursul vieții” evidențiază efectul cumulativ asupra sănătății al expunerilor la episoade de boală, a condițiilor de mediu adverse și a comportamentelor care dăunează sănătății. În acest fel, factorii de risc biologici și sociali din fiecare etapă a vieții se leagă pentru a forma căi către boală și sănătate.

Investigații în sănătatea mediului

Incidența și prevalența

Prima sarcină este de a stabili cât de comună este o problemă în rândul populației. Acest lucru este exprimat în două moduri (caseta 5.2).

Dacă problema este o afecțiune continuă (de exemplu, splina mărită din cauza malariei), atunci prevalența este măsurarea adecvată și se calculează prin împărțirea numărului de persoane cu afecțiune la un moment dat la numărul de persoane din populația cu risc la acel moment. Prevalența tinde să fie mai mare dacă problema este comună (multe cazuri noi) și/sau dacă este de durată mai lungă.

Dacă problema este un eveniment care apare la un moment clar în timp (de exemplu, febră datorată malariei), atunci se utilizează incidența. Incidența este o măsură a ratei cu care apar cazuri noi (de exemplu, pirexie confirmată

Calculul riscului folosind epidemiologia descriptivă

Prevalența

Raportul dintre numărul de persoane cu o boală sau o afecțiune pe termen lung la un moment dat și numărul de persoane din populație care sunt expuse riscului

Incidență

Numărul de evenimente (cazuri sau episoade noi) care au loc în populația cu risc într-o perioadă de timp definită

Risc atribuibil

Diferența dintre riscul (sau incidența) bolii la populațiile expuse și neexpuse

Fracție atribuibilă

Raportul dintre riscul atribuibil și incidența

Risc relativ

Raportul dintre riscul (sau incidența) în populația expusă și riscul (sau incidența) în populația neexpusă cu paraziți ai malariei pe un film de sânge) în populația cu risc într-o perioadă de timp definită.

Variabilitatea în funcție de timp, persoană și loc

Următoarea sarcină este de a stabili modul în care problema variază în termeni de timp, persoană și loc. Incidența poate fluctua pe parcursul anului; de exemplu, malaria apare în sezonul umed, dar nu în cel uscat. Observarea pe perioade mai lungi stabilește dacă o problemă devine mai mult sau mai puțin obișnuită: malaria poate reapărea din cauza

rezistenței la medicamente. Următoarele întrebări sunt: cine sunt victimele? Sunt bărbații sau femeile mai frecvent afectați? Care este modelul de vârstă? Care sunt ocupațiile și pozițiile sociale ale celor afectați? În acest exemplu, malaria simptomatică este mai frecventă la copiii mai săraci, din mediul rural. În cele din urmă, se pune problema variabilității în funcție de loc: prevalența malariei este dictată de distribuția țânțarilor Anopheles.

Măsurarea riscului

Epidemiologia se ocupă și de estimarea numerică a riscului. Acest lucru este cel mai bine ilustrat printr-un exemplu simplu. Într-un oraș rural african, cu o populație de 5000 de locuitori, boala „d" este în curs de investigare. Majoritatea cazurilor de boală „d" (300 din 360) au apărut în rândul femeilor și copiilor care folosesc râul, care recent a avut debitul de apă redus din cauza unei noi scheme de irigare. Un experiment formal este stabilit pentru a măsura riscul. Cele 1000 de femei și copii care folosesc râul sunt urmărite timp de 1 an și sunt comparate cu o cohortă cu o distribuție similară de vârstă și sex, care utilizează conducte de apă ca sursă de apă.

Incidența (cazurile noi) a bolii „d" la cei 1000 expuși la risc „r" (apa râului) a fost de 300. Incidența (cazurile noi) a bolii „d" la cei 1000 neexpuși la riscul „r" a fost de 60. Riscul relativ este incidența în populația expusă (300 la 1000 pe an) împărțită la 60 per incidență per populație neexpusă (60 per 1000 pe an) an); 300/60 = 5, adică cei expuși la apa râului au de 5 ori mai multe șanse de a contracta boala – riscul lor relativ este de 5. Riscul atribuibil de expunere „r" pentru boala „d" este incidența în populația expusă (300) minus incidența în populația neexpusă (60), care este de 240 la 1000 pe an. Fracția sau proporția bolii din populația expusă care poate fi atribuită riscului (r) se numește fracțiune atribuibilă, în acest caz (300-60)/300 = 0,8. Aceasta înseamnă că 80% din boală poate fi atribuită expunerii la apa râului.

Stabilirea cauzei și efectului Asociațiile dintre un factor de risc și o boală nu demonstrează că factorul de risc cauzează boala. În emisfera nordică, atât scleroza multiplă, cât și ochii albaștri sunt mai frecvente, dar nu este plauzibil ca a avea ochi albaștri să fie cauza sclerozei multiple. Cauza și efectul pot fi dovedite doar printr-o investigație mai detaliată. În exemplul de mai sus, va fi necesară investigarea suplimentară a apei râului, folosind criteriile de cauzalitate definite în postulatele lui Koch (pentru agenții infecțioși, p. 134) sau criteriile mai generice Bradford Hill.

Medicina preventiva

Există multe exemple de asociații epidemiologice care definesc factorii cauzali ai bolii, de exemplu asocierea dintre fumatul de țigară și cancerul pulmonar (p. 699). Cu toate acestea, după cum sa ilustrat mai sus, complexitatea interacțiunilor dintre determinanții fizici, sociali și economici ai sănătății înseamnă că prevenirea cu succes este adesea dificilă. Mai mult, perspectiva cursului vieții ilustrează faptul că poate fi necesar să se intervină timpuriu în viață sau chiar înainte de naștere, pentru a preveni bolile importante mai târziu în viață.

Prevenirea cu succes este probabil să necesite multe intervenții pe parcursul vieții și la mai multe niveluri în ierarhia sistemelor. Exemplele de mai jos ilustrează acest principiu.

BOLI DE MEDIU

Termenul „homeostază” descrie capacitatea de a menține mediul intern prin adaptarea la creșteri sau scăderi ale unui anumit factor de mediu. Cu toate acestea, există limite ale abilităților de adaptare ale oricărui sistem, la care „prea mult” sau „prea puțin” dintr-un anumit factor de mediu va duce la o sănătate proastă. Prea multe calorii duc la obezitate, în timp ce prea puține duc la malnutriție. Fie involuntar, fie deliberat, ne expunem la multe otrăvuri și pericole. Exemplele discutate în altă parte includ riscuri industriale/profesionale, cum ar fi azbest (p. 718) și alți agenți cancerigeni (p. 266). Otrăvurile „sociale”, cum ar fi tutunul, alcoolul și drogurile de abuz, trebuie de asemenea luate în considerare (p. 240).

Alcool

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează că consumul nociv de alcool duce la moartea a 2,5 milioane de oameni anual. Ratele daunelor cauzate de alcool variază în funcție de loc și timp, dar au crescut dramatic în Marea Britanie, Scoția înregistrând cele mai mari rate. (Fig. 5.2 demonstrează ratele de urcare în timpul anilor 1990, de când ratele s-au stabilizat la niveluri foarte ridicate.) De ce a cunoscut Scoția această creștere dramatică în

Fig. 5.2 Decese cauzate de alcool în Scoția, în funcție de an și sex (1990-2003). Cauzele principale („subiacente”) și secundare („contributive”) de deces. (Sursa: General Register Office (Scoția))

decese cauzate de alcool? Cea mai probabilă explicație este că mediul s-a schimbat. Prețul alcoolului a scăzut în termeni reali, iar disponibilitatea a crescut (mai multe supermarketuri au vândut alcool și au fost prelungite orele de deschidere a caselor). De asemenea, cultura s-a schimbat într-un mod care a stimulat niveluri mai ridicate de consum și mai mult consumul excesiv de alcool. Aceste schimbări au cauzat o triplă a deceselor bărbaților și o dublare a femeilor din cauza alcoolului. Preocuparea publicului, profesional și guvernamental a dus acum la perceperea unui preț minim pentru o unitate de alcool, la înăsprirea reglementărilor de acordare a licențelor și la reducerea anumitor activități promoționale (de exemplu, oferte de două pentru unu în baruri). Mulți experți consideră că vor fi necesare măsuri și mai agresive de sănătate publică pentru a inversa nivelurile de daune în comunitate. Abordarea pentru pacienții individuali care suferă de efecte adverse ale alcoolului este descrisă la paginile 240 și 252.

Fumat

Fumatul de tutun crește dramatic riscul de a dezvolta multe boli. Este responsabil pentru o majoritate substanțială a cazurilor de cancer pulmonar și de boală pulmonară obstructivă

cronică, iar majoritatea fumătorilor mor fie din cauza acestor boli respiratorii, fie din cauza bolii cardiace ischemice. Fumatul provoacă, de asemenea, cancer ale tractului respirator superior și gastrointestinal, pancreas, vezică urinară și rinichi și crește riscul de boli vasculare periferice, accident vascular cerebral și ulcerație peptică. Fumatul matern este o cauză importantă a întârzierii creșterii fetale. În plus, există tot mai multe dovezi că fumatul pasiv (sau „la mâna a doua") are efecte adverse asupra sănătății cardiovasculare și respiratorii.

Când au fost descoperite pentru prima dată efectele asupra sănătății ale fumatului, medicii și-au imaginat că avertizând oamenii despre pericolele fumatului ar avea ca rezultat să renunțe. Cu toate acestea, a fost nevoie și de o taxare crescută a tutunului, interzicerea publicității și sprijinul pentru renunțarea la fumat pentru a menține o scădere a ratelor de fumat. În mai multe țări europene (inclusiv Marea Britanie), acest lucru a culminat cu interzicerea completă a fumatului în toate locurile publice - legislație care a devenit posibilă doar pe măsură ce publicul s-a convins de pericolele fumatului pasiv. Cu toate acestea, ratele fumatului rămân ridicate în multe zone mai sărace și sunt în creștere în rândul femeilor tinere. În multe țări în curs de dezvoltare, companiile de tutun au găsit noi piețe și ratele cresc. La nivel mondial, există aproximativ 1 miliard de fumători, iar OMS estimează că 6 milioane mor prematur în fiecare an, ca urmare a obiceiului lor.

În realitate, există o ierarhie complexă de sisteme care interacționează pentru a-i determina pe fumători să-și inițieze și să-și mențină obiceiul. La nivel molecular și celular, nicotina acționează asupra sistemului nervos pentru a crea dependență, astfel încât fumătorii experimentează efecte neplăcute atunci când încearcă să renunțe. Deci, chiar dacă știu că este dăunător, rolul dependenței în menținerea obiceiului este important. Influențele la nivel personal și social sunt la fel de importante. Mulți indivizi își întăresc negarea efectelor nocive ale fumatului concentrându-se pe cineva pe care îl cunoșteau personal care a fumat până când a fost foarte bătrân și a murit liniștit în pat. Astfel de contraexemple puternice îi ajută pe fumători să-și mențină convingerile interne care îi mângâie atunci când sunt prezentate cu dovezi statistice.

Fumători care nu sunt motivați să încerce să renunțe la fumat

Înregistrați starea de fumat la intervale regulate

Sfaturi împotriva fumatului

Încurajați schimbarea atitudinii față de fumat pentru a îmbunătăți motivația

Fumători ușori motivați (< 10/zi)

Sfaturi împotriva fumatului

Program de sprijin împotriva fumatului

Fumatori intensi motivati (10-15/zi)

Ca mai sus plus terapia de înlocuire cu nicotină (NRT) (minim 8 săptămâni)

Fumători intensi motivați (> 15/zi)

Ca mai sus plus bupropion dacă NRT și suportul comportamental nu au succes și pacientul rămâne motivat

*Bazat pe Coleman T. Renunțarea la fumat: integrarea progreselor recente cu practica clinică. Thorax 2001; 56:579-582, cu permisiunea BMJ Publishing Group.

■

EBM 5.4 Renunțarea la fumat

„Numai placebo sau voința are o șansă de aproximativ 2% de abstinență timp de > 6 luni. Aceasta poate fi mărită cu procentul indicat de:

materiale scrise de autoajutorare: 1%

sfat oportunist de la medic: 2%

suport comportamental față în față de la specialist: 4-7%

consiliere telefonică proactivă: 2%

NRT cu suport comportamental limitat sau intensiv: 5-12%

bupropion cu suport comportamental intensiv: 9%.'

Consiliul de Educație pentru Sănătate pentru Scoția, Edinburgh; 2000.

Tinerele fumătoare sunt adesea motivate mai mult de dorința de a „rămîne slabă” sau de „a arăta cool” decât de a evita o boală la mijlocul vieții.

Chiar dacă un fumător decide să renunțe, există o varietate de influențe în mediul mai larg care reduc șansele de succes susținut, inclusiv presiunea colegilor, publicitatea la țigări și găsirea în circumstanțe în care a fumat anterior. Industria tutunului lucrează foarte mult pentru a menține și extinde obiceiul de fumat, iar bugetul său de publicitate este mult mai mare decât cel disponibil pentru promotorii de sănătate.

Strategiile pentru a ajuta persoanele să renunțe la fumat sunt prezentate în casetele 5.3 și 5.4. Deși ratele de succes sunt modeste, aceste intervenții sunt rentabile și formează o parte importantă a strategiei globale anti-tutun.

Obezitatea

Obezitatea este o afecțiune caracterizată printr-un exces de grăsime corporală. În termenii săi cei mai simpli, obezitatea poate fi considerată a rezulta dintr-un dezechilibru între

cantitatea de energie consumată în dietă și cantitatea de energie cheltuită prin exerciții fizice și funcțiile corpului. Persoanele care sunt obezi au mai multe șanse de a dezvolta o serie de afecțiuni cronice. În 2006, numărul persoanelor obeze și supraponderale din lume a depășit numărul celor subnutriți și subponderali. Ar fi, însă, greșit să ne concentrăm doar asupra celor care sunt obezi, deoarece, în țări precum SUA și Marea Britanie, depunerea de grăsime afectează aproape întreaga populație. Distribuția de greutate a aproape întregii populații se schimbă în sus - cei slăbiți devin mai puțin subțiri, în timp ce cei grăsimi devin mai îngrași. În Marea Britanie, acest lucru se traduce printr-o creștere a greutății cu 1 kilogram per adult pe an (în medie față de populația adultă). Acum este larg acceptat faptul că nu putem da vina pe actuala epidemie de obezitate pe comportamentul individual și pe alegerea proastă, deși multe abordări actuale se concentrează încă pe indivizi. Prin urmare, cel mai bun mod de a înțelege epidemia actuală de obezitate este de a considera oamenii drept „organisme obezogene” care, pentru prima dată în istoria lor, se găsesc într-un mediu obezogen – adică unul în care circumstanțele oamenilor îi încurajează să mănânce mai mult și să facă mai puțin exercițiu. Aceasta include disponibilitatea alimentelor ieftine și puternic comercializate, bogate în energie, creșterea dispozitivelor care economisesc forța de muncă (de exemplu, ascensoare și telecomenzi) și creșterea transportului pasiv (mașini, spre deosebire de mersul pe jos, cu bicicleta sau mersul pe jos către nodurile de transport public). Fiziologia noastră s-a format cu mult timp în urmă, când hrana era rară și aveam nevoie de cantități mari de energie pentru a găsi hrană și a rămâne în viață. Suntem blocați cu moștenirea metabolică și comportamentală a istoriei noastre evolutive - suntem organisme care sunt programate să mănânce când putem și să păstrăm energia ori de câte ori este posibil. Nu este de mirare că avem probleme în a face față unui mediu care exercită o presiune constantă pentru a crește aportul de energie și pentru a reduce consumul de energie. Creșterea obezității sugerează că efectele mediului nostru obezogen depășesc mecanismele de reglare biologică la tot mai mulți oameni. Prin urmare, pentru a combate impactul obezității asupra sănătății, trebuie să îi ajutăm pe cei care sunt deja obezi, dar și să dezvoltăm strategii care să aibă impact asupra întregii populații și să inverseze mediul obezogen.

Sărăcia și bunăstarea

Consecințele negative ale sărăciei asupra sănătății și sociale sunt bine documentate: rate ridicate ale natalității, rate ridicate ale mortalității și speranță de viață scurtă (caseta 5.5). De obicei, cu

Exemple de efecte ale resurselor financiare asupra sănătății

Boala respiratorie exacerbată sau cauzată de poluarea aerului

Expunerea la pericole inutile la locul de muncă sau mediul de viață

Igienă precară care provoacă boli diareice și infecții parazitare intestinale debilitante

Malnutriție

Boala cardiovasculară

Afluenta

Inactivitate fizică

Consumul de alcool și droguri

Rate ridicate de sinucidere, depresie, anxietate și stres

Infecție cu transmitere sexuală

Obezitatea

industrializarea, modelul se schimbă: rate scăzute ale natalității, rate scăzute ale mortalității și speranță de viață mai lungă (caseta 5.6). În loc de infecții, afecțiunile cronice, cum ar fi bolile de inimă, domină la o populație mai în vârstă. Consecințele adverse asupra sănătății ale abundenței excesive devin, de asemenea, evidente. În ciuda faptului că au cunoscut o creștere economică susținută în ultimii 50 de ani, oamenii din multe țări industrializate nu devin mai fericiți, iar litania problemelor socioeconomice - criminalitate, congestie, inegalități - persistă. Trăind în societăți care acordă loc de mândrie creșterii economice înseamnă că există o presiune constantă de a contribui, performanți din ce în ce mai mult la locul de muncă și consumând atât cât – sau mai mult decât ne putem permite. Ca urmare, oamenii devin stresați și pot adopta strategii nesănătoase pentru a-și atenua disconfortul; ei mănâncă în exces, cumpără în exces sau folosesc sex sau droguri (legale și ilegale) ca „calmante”. Aceste comportamente conduc adesea la problemele enumerate în Caseta 5.5.

Multe țări se confruntă acum cu o „povara dublă”. Au populații mari care trăiesc încă în sărăcie, care suferă de probleme precum diareea și malnutriția, alături de populații bogate (adesea în orașe) care suferă de boli cronice, cum ar fi diabetul și bolile de inimă. Cercetări recente sugerează că distribuția inegală a bogăției este un determinant mai important al sănătății decât nivelul absolut al bogăției; țările cu o distribuție mai uniformă a bogăției se bucură de speranțe de viață mai lungi decât țările cu produse interne brute (PIB) similare sau mai mari, dar cu distribuții mai largi a bogăției.

Poluarea atmosferică

Emisiile de oxizi de sulf, oxizi de azot, particule respirabile și metale din industrie, centrale electrice și autovehicule poluează grav orașele și orașele din Asia, Africa, America Latină și Europa de Est. Ratele crescute de deces din cauza bolilor respiratorii și cardiovasculare apar la adulții vulnerabili, cum ar fi cei cu boli respiratorii stabilite și vârstnici, în timp ce copiii experimentează o creștere a simptomelor bronșice. În țări precum Marea Britanie, care și-au redus emisiile primare, a apărut noua problemă a gazelor cu efect de seră. Țările în curs de dezvoltare suferă, de asemenea, rate mari de boli respiratorii ca urmare a poluării interioare cauzate în principal de încălzire și ardere la gătit.

Dioxidul de carbon și încălzirea globală

Schimbările climatice sunt, fără îndoială, cea mai importantă problemă de sănătate a mediului din lume. O combinație între producția crescută de dioxid de carbon și distrugerea habitatului, ambele cauzate în principal de activitatea umană, pare să fie cauza principală. Temperatura globului este în creștere, clima este afectată, iar dacă tendința va continua, nivelul mării va crește și modelele de precipitații vor fi modificate, astfel încât atât secetele, cât și inundațiile vor deveni mai frecvente. Acestea au provocat deja milioane de vieți în ultimii 20 de ani și au afectat negativ viața a multor mai mulți. Costurile economice ale daunelor proprietății și impactul asupra agriculturii, aprovizionării cu alimente și prosperității au fost, de asemenea, substanțiale. Efectele încălzirii globale asupra sănătății vor include, de asemenea, schimbări în aria geografică a unor boli infecțioase transmise de vectori.

În prezent, politicienii nu se pot pune de acord asupra unui cadru eficient de acțiuni pentru abordarea problemei. Între timp, lumea industrializată continuă cu stiluri de viață și niveluri de deșeuri care depășesc capacitatea planetei de a le susține. Economiile cu creștere rapidă din cele două state cele mai populate ale lumii, India și China, vor fi o parte vitală a problemei sau soluției care se desfășoară.

Expunerea la radiații

Radiațiile includ radiații ionizante (caseta 5.7) și neionizante (ultraviolete (UV), lumină vizibilă, laser, infraroșu și microunde). În timp ce industrializarea globală și generarea de fluorocarburi au ridicat îngrijorări cu privire la pierderea stratului de ozon, ceea ce duce la o expunere crescută la razele UV, iar dezastre precum exploziile centralelor nucleare de la Cernobîl și Fukushima au demonstrat efectele nocive ale radiațiilor ionizante, este important să ne amintim că acestea pot fi valorificate pentru beneficii medicale. Radiațiile ionizante sunt utilizate în raze X, tomografie computerizată (CT), scanări cu radionucleotide și radioterapie și UV neionizant pentru terapia bolilor de piele și terapia cu laser pentru retinopatia diabetică.

Tipuri de radiații ionizante

Acestea includ particule subatomice alfa și beta încărcate, neutroni neîncărcați sau electromagnetice de înaltă energie.

radiații precum razele X și razele gamma. Atunci când interacționează cu atomii, energia este eliberată și ionizarea rezultată poate duce la daune moleculare. Efectele clinice ale

diferitelor forme de radiații depind de intervalul lor în aer și penetrare tisulară (vezi Caseta 5.7).

Dozare și expunere

Doza de radiație se bazează pe energia absorbită de o unitate de masă de țesut și este măsurată în gri (Gy), cu 1 Gy reprezentând 1 J/kg. Pentru a ține seama de diferitele tipuri de radiații și de variațiile sensibilității diferitelor țesuturi, factorii de ponderare sunt utilizați pentru a produce o unitate de doză efectivă, măsurată în sieverti (Sv). Această valoare reflectă doza absorbită ponderată pentru efectele dăunătoare ale unei anumite forme de radiație și este cea mai valoroasă în evaluarea efectelor pe termen lung ale expunerii.

„Radiația de fond" se referă la expunerea noastră la radioactivitatea naturală (de exemplu, gazul radon și radiația cosmică). Aceasta produce o doză individuală medie anuală de aproximativ 2,6 mSv pe an, deși aceasta variază în funcție de geologia locală.

Efectele expunerii la radiații

Efectele asupra individului sunt clasificate fie deterministe, fie stocastice.

Efecte deterministe

Efectele deterministe (de prag) apar cu o severitate crescândă pe măsură ce doza de radiație crește peste un nivel de prag. Țesuturile cu celule care se divid activ, cum ar fi măduva osoasă și mucoasa gastrointestinală, sunt deosebit de sensibile la radiațiile ionizante. Depleția limfocitelor este cel mai sensibil marker al leziunilor măduvei osoase, iar după expunerea la o doză fatală, aplazia măduvei este o cauză frecventă de deces. Cu toate acestea, toxicitatea mucoasei gastrointestinale poate provoca decesul mai devreme din cauza diareei profunde, vărsăturilor, deshidratării și sepsisului. Gonadele sunt foarte radiosensibile și radiațiile pot duce la sterilitate temporară sau permanentă. Expunerea ochilor poate duce la cataractă, iar pielea este susceptibilă la arsuri cauzate de radiații. Iradierea plămânului și a sistemului nervos central poate induce reacții inflamatorii acute, fibroză pulmonară și, respectiv, deficit neurologic permanent. Necroza osoasa si fibroza limfatica sunt caracteristice dupa iradierea regionala, in special pentru cancerul de san. Glanda tiroidă nu este sensibilă în mod inerent, dar capacitatea sa de a concentra iodul o face susceptibilă la deteriorare după expunerea la doze relativ scăzute de izotopi de iod radioactiv, cum au fost eliberați de la Cernobîl.

Efecte stocastice

Efectele stocastice (de șansă) apar cu o probabilitate crescândă pe măsură ce doza de radiație crește. Carcinogeneza reprezintă un efect stocastic. În cazul expunerilor acute, leucemiile pot apărea după un interval de aproximativ 2-5 ani și tumorile solide după un interval de aproximativ 10-20 de ani. Ulterior, incidența crește cu timpul. Riscul unui individ de a dezvolta cancer depinde de doza primită, timpul de acumulare a dozei totale și intervalul după expunere.

Managementul expunerii la radiații

Principalele probleme după expunerile la doze mari sunt menținerea hidratării adecvate, controlul sepsisului și gestionarea aplaziei medulare. Leziunile asociate, cum ar fi arsurile termice, necesită un tratament de specialitate în 48 de ore de la resuscitarea activă. Expunerea internă la radioizotopi trebuie tratată cu agenți chelatori (cum ar fi albastrul de Prusia utilizat pentru chelarea 137'cesiului după ingestie). Stimularea coloniilor de celule albe și transplantul de celule stem hematopoietice ar putea trebui luate în considerare pentru aplazia medulară.

Extreme de temperatură

Termoregulare

Căldura corporală este generată de activitatea metabolică bazală și de mișcarea mușchilor și este pierdută prin conducere (care este mai eficientă în apă decât în aer), convecție, evaporare și radiație (cel mai important la temperaturi mai scăzute când alte mecanisme păstrează căldura) (Caseta 5.8). Temperatura corpului este controlată în hipotalamus, care este direct sensibil la modificările temperaturii centrale și răspunde indirect la neuronii sensibili la temperatură din piele. „Punctul de referință" normal al temperaturii centrale este strâns reglat în 37 ± 0,5°C, ceea ce este necesar pentru a menține funcția normală a multor enzime și a altor procese metabolice. Setarea temperaturii este crescută ca răspuns la infecție (p. 296).

Într-un mediu rece, mecanismele de protecție includ vasoconstricția cutanată și frisonul; cu toate acestea, orice activitate musculară care implică mișcare poate promova pierderea de căldură prin creșterea pierderii convective de la piele și pierderea de căldură respiratorie prin stimularea ventilației. Într-un mediu cald, transpirația este principalul mecanism de creștere a pierderilor de căldură. Acest lucru se întâmplă de obicei atunci când temperatura ambientală crește peste 32,5°C sau în timpul exercițiilor fizice.

Hipotermie

Hipotermia există atunci când mecanismele normale de reglare termică ale corpului nu sunt capabile să mențină căldura într-un mediu rece și temperatura centrală scade sub 35°C (Fig. 5.3).

În timp ce sugarii sunt susceptibili la hipotermie din cauza termoreglării lor slabe și a raportului mare suprafață corporală/greutate, vârstnicii sunt cei mai expuși riscului (caseta 5.9). Hipotiroidismul este adesea un factor care contribuie la bătrânețe, în timp ce alcoolul și alte medicamente (de exemplu fenotiazine) împiedică de obicei răspunsul termoreglator la persoanele mai tinere. Mai rar, hipotermia este secundară insuficienței de glucocorticoizi, accident vascular cerebral, insuficiență hepatică sau hipoglicemie.

Hipotermia apare și la indivizii sănătoși ale căror mecanisme de termoreglare sunt intacte dar

Fig. 5.3 Caracteristicile clinice ale temperaturii centrale anormale. Hipotalamusul menține în mod normal temperatura centrală la 37°C, dar acest punct de referință este modificat - de exemplu, în febră (pirexie, p. 296) - și poate fi pierdut în boala hipotalamică (p. 785). În aceste circumstanțe, tabloul clinic la o anumită temperatură centrală poate fi diferit.insuficient pentru a face față intensității stresului termic. Exemplele tipice includ scufundarea în apă rece, când temperatura centrală poate scădea rapid (hipotermie acută), expunerea la climă extremă, cum ar fi în timpul mersului pe deal (hipotermie subacută) și hipotermia cu debut lent, așa cum se dezvoltă la un individ în vârstă imobilizat (hipotermie subcronică). Această clasificare este importantă, deoarece determină metoda de reîncălzire.

Caracteristici clinice

Diagnosticul depinde de recunoașterea circumstanțelor de mediu și de măsurarea temperaturii corpului (rectal). Caracteristicile clinice depind de gradul de hipotermie (vezi Fig. 5.3).

La un pacient rece, este foarte dificil să se diagnosticheze moartea în mod fiabil prin mijloace clinice. S-a sugerat că, în condiții extreme de mediu, hipotermia ireversibilă este probabil prezentă dacă există asistolie (fără puls carotidian timp de 1 minut), toracele și abdomenul sunt rigide, temperatura centrală este sub 13°C și potasiul seric este > 12 mmol/L. Cu toate acestea, în general, măsurile de resuscitare ar trebui să continue până când temperatura centrală este normală și numai atunci ar trebui să se ia în considerare un diagnostic de moarte cerebrală (p. 1161).

Investigatii

Gazele din sânge, hemoleucograma completă, electroliții, raze X toracice și electrocardiograma (ECG) sunt toate investigațiile esențiale. Hemoconcentrarea și acidoza metabolică sunt frecvente, iar ECG-ul poate prezenta unde J caracteristice, care apar la joncțiunea complexului QRS și a segmentului ST (Fig. 5.4). Pot apărea disritmii cardiace, inclusiv fibrilație ventriculară. Deși tensiunea arterială de oxigen poate fi normală atunci când este măsurată în cameră

Termoregularea la bătrânețe

Modificări asociate vârstei: tulburările funcției vasomotorie, răspunsul mușchilor scheletici și transpirația înseamnă că persoanele în vârstă reacţionează mai lent la schimbările de temperatură.

Comorbiditate crescută: problemele de termoreglare sunt mai probabile în prezența unor patologii precum ateroscleroza și hipotiroidismul și medicamente precum sedativele și hipnoticele.

Hipotermia: poate apărea ca eveniment primar, dar mai frecvent complică alte boli acute, de exemplu pneumonie, accident vascular cerebral sau fractură.

Temperatura ambiantă: presiunile financiare și echipamentele mai vechi pot duce la o încălzire necorespunzătoare pe vreme rece.

temperatura, PO2 arterial din sânge scade cu 7% pentru fiecare scădere de 1°C a temperaturii centrale. Aspartat aminotransferaza serică și creatinkinaza pot fi crescute ca urmare a leziunilor musculare, iar amilaza serică este adesea ridicată din cauza pancreatitei subclinice. Dacă cauza hipotermiei nu este evidentă, trebuie efectuate investigații suplimentare pentru disfuncția tiroidiană și hipofizară (p. 737), hipoglicemie (p. 807) și posibilitatea de intoxicație cu medicamente (p. 209).

management

După resuscitare, obiectivele managementului sunt de a reîncălzi pacientul într-o manieră controlată în timp ce se tratează hipoxie asociată (prin oxigenare și ventilație dacă este necesar), tulburări de lichide și electroliți și anomalii cardiovasculare, în special aritmii. Manipularea atentă este esențială pentru a evita precipitarea acestora din urmă. Metoda de reîncălzire depinde nu de temperatura centrală absolută, ci de stabilitatea hemodinamică și de prezența sau absența unui debit cardiac eficient.

Hipotermie ușoară

În aer liber, pierderea continuă de căldură este prevenită prin adăpostirea pacientului de frig, înlocuirea îmbrăcămintei umede, acoperirea capului și izolarea acestuia de sol. Odată ajuns în spital, chiar și în prezența unei hipotermie profunde, dacă există un debit cardiac eficient, atunci sunt suficiente reîncălzirea forțată a aerului, pachetele de căldură plasate în axilă, inghinal și în jurul abdomenului, aerul încălzit inhalat și corectarea tulburărilor fluide și electrolitice. Ratele de reîncălzire de 1-2°C pe oră sunt eficiente pentru a duce la o revenire treptată și sigură la normalitatea fiziologică. Condițiile de bază trebuie tratate prompt (de exemplu, hipotiroidismul cu triiodotironină 10 pg IV de 3 ori pe zi; p. 743).

Hipotermie severă

În cazul hipotermiei severe cu stop cardiorespirator (ritm neperfuzant), se urmărește restabilirea perfuziei și este necesară o reîncălzire rapidă cu o viteză mai mare de 2°C pe oră. Acest lucru se realizează cel mai bine prin bypass cardiopulmonar sau oxigenarea extracorporeală a membranei. Dacă acestea nu sunt disponibile, atunci hemofiltrarea veno-veno și lavajul pleural, peritoneal, toracic sau vezicii urinare cu lichide încălzite sunt alternative. Monitorizarea ritmului cardiac și a gazelor sanguine arteriale, inclusiv H+ (pH) este esențială. Acidoza semnificativă poate necesita corectare (p. 445).

Rănire la rece

Rănire prin îngheț (degerături)

Aceasta reprezintă înghețarea directă a țesuturilor corpului și afectează de obicei extremitățile: în special, degetele de la mâini, de la picioare, urechi și față. Factorii de risc includ fumatul, bolile vasculare periferice, deshidratarea și consumul de alcool. Țesuturile pot deveni anesteziate înainte de îngheț și, ca urmare, leziunea rămâne adesea nerecunoscută la început. Țesutul degerat este inițial palid și aluat la atingere și insensibil la durere (Fig. 5.5). Odată înghețat, țesutul este dur.

Reîncălzirea nu ar trebui să aibă loc până când nu poate fi realizată rapid într-o baie de apă. Dați oxigen și aspirină 300 mg cât mai curând posibil. Extremitățile degerate trebuie reîncălzite în apă caldă la 37-39°C, cu antiseptic

Fig. 5.5 Degerături la o femelă sherpa Everest.

adăugat. Este necesară o analgezie adecvată, deoarece reîncălzirea este foarte dureroasă. S-a demonstrat că vasodilatatoarele precum pentoxifilina (un inhibitor al fosfodiesterazei) îmbunătățesc supraviețuirea țesuturilor. Odată ce s-a dezghețat, partea rănită nu trebuie reexpusă la frig și trebuie îmbrăcată și odihnită. Deși debridarea plăgii poate fi necesară, amputațiile trebuie amânate cu 60-90 de zile, deoarece o recuperare bună poate avea loc pe o perioadă lungă de timp.

Leziuni cauzate de frig neîngheț (șanț sau picior de imersie)

Acest lucru rezultă din expunerea prelungită la condiții de frig și umezeală. Membrul (de obicei piciorul) pare rece, ischemic și amorțit, dar nu există înghețare a țesutului. La reîncălzire, membrul apare pestrițat și apoi devine hiperemic, umflat și dureros. Recuperarea poate dura multe luni, timp în care pot apărea dureri cronice și sensibilitate la frig. Patologia rămâne incertă, dar probabil implică leziuni endoteliale. Reîncălzirea treptată este asociată cu mai puțină durere decât reîncălzirea rapidă. Durerea și parestezia asociată sunt dificil de controlat cu analgezia convențională și pot necesita amitriptilină (50 mg nocte), cel mai bine instituită precoce. Pacientul este expus riscului de deteriorare suplimentară la expunerea ulterioară la frig.

Gelenii

Geleniile sunt leziuni sensibile, roșii sau violete ale pielii, care apar la rece și la umezeală. Ele sunt adesea observate la călăreți, bicicliști și înotători și sunt mai frecvente la femei decât la bărbați. Sunt de scurtă durată și, deși sunt dureroase, de obicei nu sunt grave.

Boală legată de căldură

Când generarea de căldură depășește capacitatea corpului de a pierde căldură, temperatura centrală crește. Boala termică fără efort (NEHI) apare cu temperatură ridicată a mediului la cei cu mecanisme de control termoreglare atenuate: vârstnici, tineri, cei cu comorbiditate

sau cei care iau medicamente care afectează termoreglarea (în special fenotiazine, diuretice și alcool). Pe de altă parte, boala termică prin efort (EHI), se dezvoltă de obicei la sportivi atunci când producția de căldură depășește capacitatea organismului de a o disipa.

Boli de căldură (epuizare de căldură, insolație)

Sepsis, inclusiv meningita

Mecanismele de aclimatizare la căldura mediului includ stimularea mecanismului transpirației cu volum crescut de transpirație, conținut redus de sodiu din transpirație și hiperaldosteronism secundar pentru menținerea echilibrului de sodiu al organismului. Riscul de îmbolnăvire legată de căldură scade pe măsură ce are loc aclimatizarea. Boala termică poate fi prevenită într-o mare măsură prin înlocuirea adecvată a sării și apei, deși numai aportul excesiv de apă trebuie evitat din cauza riscului de hiponatremie diluțională (p. 437).

Un spectru de boli apare la căldură (vezi Fig. 5.3). Cauza este de obicei evidentă, dar trebuie luat în considerare diagnosticul diferențial (caseta 5.10).

Crampe de căldură

Aceste contracții musculare dureroase apar în urma unui exercițiu viguros și a transpirației abundente pe vreme caldă. Nu există o creștere a temperaturii centrale. Mecanismul este considerat a fi epuizarea extracelulară a sodiului ca urmare a transpirației persistente, exacerbată prin înlocuirea apei, dar nu a sării. Simptomele răspund de obicei rapid la rehidratare cu săruri de rehidratare orală sau soluție salină intravenoasă.

Sincopa de căldură

Acesta este similar cu un leșin vasovagal (p. 555) și este legat de vasodilatația periferică pe vreme caldă.

Epuizare de căldură

Epuizarea termică apare cu efort prelungit pe vreme caldă și umedă, transpirație abundentă și înlocuire inadecvată de sare și apă. Există o creștere a temperaturii centrale (rectale) între 37°C și 40°C, ceea ce duce la caracteristicile clinice prezentate în Figura 5.3. Analizele de sânge pot arăta dovezi de deshidratare cu o ușoară creștere a ureei, a sodiului și a hematocritului din sânge. Tratamentul implică îndepărtarea pacientului de la căldură și răcirea evaporativă activă folosind spray-uri călduțe și ventilare (strip-spray-ventilator). Pierderile de lichide sunt înlocuite fie cu amestecuri de rehidratare orală, fie cu soluție salină izotonică intravenoasă. În primele 24 de ore pot fi necesare până la 5 litri de lichide pozitive. Netratată, epuizarea termică poate evolua spre insolație.

Insolație

Insolația apare atunci când temperatura centrală a corpului crește peste 40°C și este o afecțiune care pune viața în pericol. Simptomele epuizării termice progresează pentru a include dureri de cap, greață și vărsături. Manifestările neurologice includ tremor muscular grosier și confuzie, agresivitate sau pierderea cunoștinței. Pielea pacientului se simte foarte fierbinte, iar transpirația este adesea absentă din cauza eșecului mecanismelor de termoreglare. Complicațiile includ șoc hipovolemic, acidoză lactică, coagulare intravasculară diseminată, rabdomioliză, insuficiență hepatică și renală și edem pulmonar și cerebral.

Pacientul trebuie resuscitat cu răcire rapidă prin pulverizare cu apă, evantai și pachete de gheață în axile și inghinare. Se administrează lichide intravenoase cristaloide reci, dar trebuie evitate soluțiile care conțin potasiu. Trebuie evitată înlocuirea excesivă de lichide, deoarece poate precipita edem pulmonar sau alte tulburări metabolice. Monitorizarea adecvată a echilibrului fluidelor, inclusiv a presiunii venoase centrale, este importantă. Investigațiile pentru complicații includ hematologie și biochimie de rutină, screening de coagulare, transaminaze hepatice (aspartat aminotransferaza și alanin aminotransferaza), creatinkinaza și radiografie toracică. Odată ce tratamentul de urgență este stabilit, pacienții cu insolație sunt cel mai bine gestionați la terapie intensivă.

Cu un tratament adecvat, recuperarea după insolație poate fi rapidă (în 1-2 ore), dar pacienții care au avut temperaturi de bază mai mari de 40°C trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția ulterioară a rabdomiolizei, leziuni renale și alte complicații înainte de externarea din spital. Sfaturi clare pentru a evita căldura și exercițiile grele în timpul recuperării sunt importante.

Altitudine mare

Efectele fiziologice ale altitudinii mari sunt semnificative. Pe Everest, presiunea barometrică a atmosferei scade de la nivelul mării cu aproximativ 50% în tabăra de bază (5400 m) și cu aproximativ 70% la vârf (8848 m). Proporțiile de oxigen, azot și dioxid de carbon din aer nu se modifică odată cu scăderea presiunii, dar presiunea lor parțială scade proporțional cu presiunea barometrică (Fig. 5.6). Tensiunea oxigenului din alveolele pulmonare este redusă și mai mult la altitudine, deoarece presiunea parțială a vaporilor de apă este legată de temperatura corpului și nu de presiunea barometrică, și astfel este proporțional mai mare la altitudine, reprezentând doar 6% din presiunea barometrică la nivelul mării, dar 19% la 8848 m.

CL
ă

CO

Fig. 5.6 Modificarea tensiunii de oxigen inspirat și a saturației de oxigen din sânge la altitudine. Curba albastră arată modificări ale disponibilității oxigenului la altitudine, iar curba roșie arată modificările tipice rezultate ale saturației arteriale de oxigen la o persoană sănătoasă. Saturația de oxigen variază între indivizi în funcție de forma curbei de disociere

oxigen-hemoglobină și de răspunsul ventilator la hipoxemie. (Pentru a converti kPa în mmHg, înmulțiți cu 7,5.)

Efectele fiziologice ale altitudinii mari

Reducerea tensiunii de oxigen are ca rezultat o scădere a saturației arteriale în oxigen (vezi Fig. 5.6). Aceasta variază foarte mult între indivizi, în funcție de forma curbei de disociere oxigen-hemoglobină sigmoid (vezi Fig. 8.3, p. 183) și răspunsul ventilator. Aclimatizarea la hipoxemie la altitudine mare implică o schimbare a acestei curbe de disociere (în funcție de 2,3-difosfoglicerat (DPG)), eritropoieză, hemoconcentrare și hiperventilație rezultată din impulsul hipoxic (care este apoi susținută în ciuda hipocapniei prin restabilirea pH-ului lichidului cefalorahidian prelungit la normal). Acest proces durează câteva zile, așa că călătorii trebuie să planifice în consecință.

Boli la mare altitudine

Urcarea la altitudini de până la 2500 m sau călătoria într-o cabină de avion presurizată este inofensivă pentru oamenii sănătoși. Peste 2500 m boli de înălțime pot să apară la oameni anterior sănătoși, iar peste 3500 m acestea devin frecvente. Ascensiunea bruscă la altitudini de peste 6000 m, așa cum este experimentată de aviatori, aeronauți și astronauți, poate duce la boli de decompresie cu aceleași caracteristici clinice ca cele observate la scafandri (vezi mai jos), sau chiar pierderea cunoștinței. Cu toate acestea, cele mai multe boli de altitudine apar la călători și alpiniști.

Boală acută de munte

Răul acut de munte (AMS) este un sindrom alcătuit în principal din dureri de cap, împreună cu oboseală, anorexie, greață și vărsături, dificultăți de somn sau amețeli. Pot fi prezente ataxie și edem periferic. Etiologia sa nu este pe deplin înțeleasă, dar se crede că hipoxemia crește fluxul sanguin cerebral și, prin urmare, presiunea intracraniană. Simptomele apar în decurs de 6-12 ore de la o ascensiune și variază ca severitate, de la banale la complet incapacitante. Incidența la călătorii până la 3000 m poate fi de 40-50%, în funcție de rata de ascensiune.

Tratamentul cazurilor ușoare constă în repaus și analgezie simplă; simptomele se rezolvă de obicei după 1-3 zile la o altitudine stabilă, dar pot reapare odată cu ascensiunea ulterioară. Ocazional are loc progresia spre edem cerebral. Simptomele persistente indică nevoia de coborâre dar pot răspunde la acetazolamidă, un inhibitor al anhidrazei carbonice care induce o acidoză metabolică și stimulează ventilația; acetazolamida poate fi, de asemenea, utilizată ca profilaxie dacă este planificată o ascensiune rapidă.

Edem cerebral de mare altitudine

Simptomele cardinale ale edemului cerebral de mare altitudine (HACE) sunt ataxia și alterarea conștienței. Acest lucru este rar, pune viața în pericol și de obicei este precedat de AMS. Pe lângă caracteristicile AMS, pacientul suferă confuzie, dezorientare, tulburări

vizuale, letargie și, în cele din urmă, pierderea conștienței. Papileedemul și hemoragiile retiniene sunt frecvente și pot fi găsite semne neurologice focale.

Tratamentul este îndreptat spre îmbunătățirea oxigenării. Coborârea este esențială și trebuie administrată dexametazonă (8 mg imediat și 4 mg de 4 ori pe zi). Dacă coborârea este imposibilă, terapia cu oxigen într-o pungă portabilă sub presiune poate fi de ajutor.

Boli de mediu

Edem pulmonar de mare altitudine

Edemul pulmonar de mare altitudine (HAPE) este o afecțiune care pune viața în pericol, care apare de obicei în primele 4 zile după ascensiunea peste 2500 m. Spre deosebire de HACE, HAPE poate apărea de novo fără semnele precedente de AMS. Prezentarea este cu simptome de tuse uscată, dispnee de efort și oboseală extremă. Mai târziu, tusea devine umedă și sputa poate fi pătată de sânge. Tahicardia și tahipneea apar în repaus și se pot auzi adesea crepitații în ambele câmpuri pulmonare. Pot exista hipoxemie profundă, hipertensiune pulmonară și dovezi radiologice de edem alveolar difuz. Nu se știe dacă edemul alveolar este rezultatul stresului mecanic asupra capilarelor pulmonare asociat cu presiunea arterială pulmonară ridicată sau un efect al hipoxiei asupra permeabilității capilare. Saturația arterială redusă de oxigen nu este diagnostică, ci este un marker pentru progresia bolii.

Tratamentul este îndreptat spre inversarea hipoxiei cu coborâre imediată și administrare de oxigen. Trebuie administrată nifedipină (20 mg de 4 ori pe zi) pentru a reduce presiunea arterială pulmonară, iar terapia cu oxigen într-o pungă portabilă sub presiune trebuie utilizată dacă coborârea este întârziată.

Boală cronică de munte

(boala lui Monge)

Acest lucru se întâmplă la expunerea prelungită la altitudine și a fost raportat la locuitorii din Colorado, America de Sud și Tibet. Pacienții prezintă dureri de cap, concentrare slabă și alte semne de policitemie. Sunt cianozați și adesea au degetele bătute.

Hemoragie retiniană de mare altitudine

Acest lucru se întâmplă la peste 30% dintre trekkeri la 5000 m. Hemoragiile sunt de obicei asimptomatice și se rezolvă spontan. Defecte vizuale pot apărea în cazul hemoragiei care implică macula, dar nu există un tratament specific.

Tromboza venoasa

Acest lucru a fost raportat la altitudini de peste 6000 m. Factorii de risc includ deshidratarea, inactivitatea și frigul. Utilizarea pilulei contraceptive orale la altitudine mare trebuie luată în considerare cu atenție, deoarece acesta este un factor de risc suplimentar.

Tuse refractară

O tuse la mare altitudine este frecventă și de obicei benignă. Se poate datora respirației aer uscat, rece și respirației bucale crescute, cu uscarea mucoasei bucale. Acest lucru poate fi imposibil de distins de semnele timpurii ale HAPE.

Călătorii cu avionul

Avioanele comerciale navighează de obicei la 10 000-12 000 m, cu cabina presurizată la un echivalent de aproximativ 2400 m. La această altitudine, presiunea parțială a oxigenului este de 16 kPa (120 mmHg), ceea ce duce la o PaO2 la persoanele sănătoase de 7,0-8,5 kPa (53-64 mmHg). Saturația de oxigen este de asemenea redusă, dar într-o măsură mai mică (vezi Fig. 5.6). Deși este bine tolerat de oamenii sănătoși, acest grad de hipoxie poate fi periculos la pacienții cu boli respiratorii.

Sfaturi pentru pacientii cu afectiuni respiratorii

Societatea Toracică Britanică a publicat îndrumări privind gestionarea pacienților cu boli respiratorii care doresc să zboare. Evaluarea de specialitate înainte de zbor este recomandată pentru toți pacienții care au hipoxemie (saturație de oxigen < 95%) la nivelul mării și include spirometrie și un test de provocare hipoxică cu 15% oxigen (efectuat în spital). Călătoria cu avionul poate fi evitată sau întreprinsă numai cu oxigenoterapie inspirată în timpul zborului. Pacienții astmatici trebuie sfătuiți să-și poarte inhalatoarele în bagajul de mână. După pneumotorax, zborul trebuie evitat în timp ce aerul rămâne în cavitatea pleurală, dar poate fi luat în considerare după rezolvarea dovedită sau tratamentul definitiv (chirurgical).

Sfaturi pentru alti pacienti

Alte circumstanțe în care pacienții sunt mai susceptibili la hipoxie necesită evaluare individuală. Acestea includ aritmia cardiacă, siclemie și boala cardiacă ischemică. Majoritatea companiilor aeriene refuză să transporte femei însărcinate după a 36-a săptămână de gestație. În sarcinile complicate, poate fi recomandabil să evitați călătoriile cu avionul într-un stadiu mai devreme. Pacienții care au suferit recent intervenții chirurgicale abdominale, inclusiv laparoscopie, ar trebui să evite zborul până când toate gazele intraperitoneale sunt reabsorbite. Scafandrii nu ar trebui să zboare timp de 24 de ore după o scufundare care necesită opriri de decompresie.

Durerile de urechi și sinusuri datorate modificărilor volumului de gaz sunt frecvente, dar de obicei ușoare, deși pacienții cu sinuzită cronică și otită medie pot avea nevoie de o evaluare de specialitate. O membrană timpanică mobilă sănătoasă vizualizată în timpul unei manevre Valsalva sugerează de obicei o trompa lui Eustachian patentată.

Pe zborurile pe distanțe lungi, pacienții cu diabet zaharat ar putea fi nevoiți să-și ajusteze doza de insulină sau hipoglicemie orală în funcție de momentul meselor în timpul zborului și al meselor ulterioare (p. 825). Sfaturile sunt disponibile pe Diabetes UK și pe alte site-uri

web. Pacienții ar trebui să poată furniza dovezi documentare ale necesității de a transporta ace și insulină.

Tromboză venoasă profundă

Călătorii cu avionul au un risc crescut de tromboză venoasă (p. 1008), datorită unei combinații de factori, inclusiv pierderea golirii venoase din cauza imobilizării prelungite (lipsa activității musculare) și a presiunii barometrice reduse asupra țesuturilor, împreună cu hemoconcentrarea ca urmare a edemului și, probabil, a unui grad de diureză indusă de hipoxie.

Tromboza venoasă poate fi probabil prevenită prin evitarea deshidratării și a alcoolului în exces și exersând mușchii în timpul zborului. Fără o analiză clară cost-beneficiu, profilaxia cu aspirină sau heparină nu poate fi recomandată de rutină, dar poate fi luată în considerare în cazurile cu risc ridicat.

Sub apă

Înec și aproape înec

Înecul este definit ca moartea cauzată de asfixiere după scufundarea într-un fluid, în timp ce aproape înecul este definită ca supraviețuire mai mult de 24 de ore după sufocare prin scufundare. Înecul rămâne un lucru comun

5.11 Cele mai frecvente cauze de înec în funcție de vârstă Sugari/copii mici

Băi menajere • Piscine de grădină

Adolescenții

Piscine • Râuri, mare etc.

Adulti

Sporturi nautice, plimbare cu barca, • Pescuit profesional

Oameni în vârstă

Băi domestice

cauza decesului accidental în întreaga lume și este deosebit de frecventă la copiii mici (Caseta 5.11). În aproximativ 10% din cazuri, nicio apă nu intră în plămâni, iar moartea urmează un laringospasm intens (înec „uscat”). Scufundarea prelungită în apă rece, cu sau fără inhalare de apă, are ca rezultat o scădere rapidă a temperaturii centrale a corpului și hipotermie (p. 104).

În urma inhalării apei, apare un debut rapid al dezechilibrului ventilație-perfuzie cu hipoxemie și dezvoltarea edemului pulmonar difuz. Apa dulce este hipotonică și, deși este absorbită rapid prin membranele alveolare, afectează funcția surfactantului, ceea ce duce la colapsul alveolar și la șuntarea de la dreapta la stânga a sângelui neoxigenat. Absorbția unor cantități mari de lichid hipotonic poate duce la hemoliză. Apa sărată este hipertonică, iar inhalarea provoacă edem alveolar, dar efectul clinic general este similar cu cel al înecului cu apă dulce.

Caracteristici clinice

Cei salvați în viață (aproape de înec) sunt adesea inconștienți și nu respiră. Hipoxemia și acidoza metabolică sunt caracteristici inevitabile. Leziunea pulmonară acută se rezolvă de obicei rapid în 48-72 de ore, cu excepția cazului în care apare infecția (Fig. 5.7). Complicațiile includ deshidratare, hipotensiune arterială, hemoptizie, rabdomioliză, insuficiență renală și aritmii cardiace. Un număr mic de pacienți, în principal cei mai grav bolnavi, progresează spre dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie acută (ARDS; p. 192).

Supraviețuirea este posibilă după scufundare timp de până la 30 de minute în apă foarte rece, deoarece dezvoltarea rapidă a hipotermiei după scufundare poate fi protectoare, în special la copii. Rezultatul pe termen lung depinde de severitatea leziunii hipoxice cerebrale și este prezis de durata imersiunii, întârzierea resuscitarii, intensitatea acidozei și prezența stopului cardiac.

management

Managementul inițial necesită resuscitare cardiopulmonară cu administrare de oxigen și menținerea circulației (p. 558). Este important să curățați căile respiratorii de corpuri străine și să protejați coloana cervicală. Tensiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP; p. 193) ar trebui luată în considerare pentru pacienții cu respirație spontană cu saturații de oxigen sub 94%. Observarea este necesară pentru minim 24 de ore. Antibioticele profilactice sunt necesare numai dacă expunerea a fost la apă contaminată în mod evident.

Boală legată de scufundări

Mediul subacvatic este extrem de ostil. În afară de înec, majoritatea bolilor de scufundare sunt legate de modificările presiunii barometrice și de efectul acesteia asupra comportamentului gazelor.

Presiunea ambientală sub apă crește cu 101 kPa (1 atmosferă) pentru fiecare 10 metri de adâncime a apei de mare (msw). Pe măsură ce scafandrii coboară, presiunile parțiale ale gazelor pe care le respiră cresc (caseta 5.12), iar concentrațiile din sânge și țesut ale gazelor dizolvate cresc în mod corespunzător. Azotul este un agent anestezic slab, iar dacă presiunea inspiratorie a azotului este lăsată să crească peste -320 kPa (adică o adâncime de aproximativ 30 msw), acesta produce „narcoză”, având ca rezultat afectarea funcției

cognitive și a dexterității manuale, nu spre deosebire de intoxicația cu alcool. Din acest motiv, aerul comprimat poate fi folosit doar pentru scufundări de mică adâncime. Oxigenul este, de asemenea, toxic la presiuni inspirate peste aproximativ 40 kPa (inducerea de aprehensiune, spasme musculare, euforie, transpirație, tinitus, greață și vertij), astfel încât oxigenul 100% nu poate fi folosit ca alternativă. Pentru scufundări mai mari de aproximativ 30 msw, se folosesc amestecuri de oxigen cu azot și/sau heliu.

În timp ce înecul rămâne cea mai frecventă cauză de deces legată de scufundări, un alt grup important de

5.12 Fizica respirației aerului comprimat în timp ce se scufundă în apă de mare

Evaluarea unui pacient cu boală de decompresie*

Progresiv • Recidivant

Static • Se îmbunătățește spontan

Manifestări

Durere: adesea articulații mari, de exemplu umăr („curdurile”)

Neurologic: orice deficit este posibil

Audiovestibular: vertij, tinitus, nistagmus; poate imita barotrauma urechii interne

Pulmonare: dureri în piept, tuse, hemoptizie, dispnee; se poate datora emboliei gazoase arteriale

Cutanat: mâncărime, erupții cutanate eritematoase

Limfatic: ganglioni sensibili, edem

Constituțional: cefalee, oboseală, stare generală de rău

Profil de scufundare

Adâncime • Durata scufundării

Tipul de gaz folosit

„Informații necesare specialiștilor în scufundări pentru a decide tratamentul adecvat. Vezi detaliile de contact la pagina 132.

tulburări apar de obicei odată ce scafandrul revine la suprafață: boala de decompresie (DCI) și barotrauma.

Caracteristici clinice

Boala de decompresie

Aceasta include boala de decompresie (DCS) și embolia gazoasă arterială (AGE). În timp ce marea majoritate a simptomelor bolii de decompresie apar în decurs de 6 ore de la o scufundare, ele pot fi provocate și de zbor și, astfel, pacienții se pot prezenta la serviciile medicale în locuri îndepărtate de scufundare.

Expunerea indivizilor la presiuni parțiale crescute de azot are ca rezultat dizolvarea azotului suplimentar în țesuturile corpului; cantitatea dizolvata depinde de adancime/presiune si de durata scufundarii. La ascensiune, țesuturile devin suprasaturate cu azot, iar acest lucru îl expune pe scafandru riscul de a produce o cantitate critică de gaz (bule) în țesuturi dacă ascensiunea este prea rapidă. Gazul astfel format poate provoca simptome la nivel local, prin bule care trec prin patul vascular pulmonar (caseta 5.13) sau prin embolizare în altă parte. Embolizarea arterială poate apărea dacă încărcarea gazoasă din sistemul venos depășește abilitățile plămânilor de a excreta azot, sau când bulele trec printr-un foramen oval permeabil (prezent asimptomatic la 25-30% dintre adulți; p. 528). Deși DCS și AGE pot fi imposibil de distins, tratamentul lor precoce este același.

Barotraumatism

În timpul fazei de ascensiune a unei scufundări, gazul din plămânii scafandrului se extinde din cauza scăderii presiunii. Scafandrul trebuie deci să urce încet și să respire regulat; dacă ascensiunea este rapidă sau scafandrul își ține respirația, gazul în expansiune poate provoca ruptură pulmonară (barotraumatism pulmonar). Acest lucru poate duce la pneumomediastin, pneumotorax sau AGE din cauza gazului care trece direct în sistemul venos pulmonar. Alte cavități corporale umplute cu aer pot fi supuse barotraumei, inclusiv urechea și sinusurile.

management

Pacientul este alăptat orizontal, iar căile respiratorii, respirația și circulația sunt evaluate. Tratamentul include următoarele:

Oxigenul cu debit mare este furnizat de o mască strânsă, folosind o pungă de reinhalare. Acest lucru ajută la eliminarea excesului de gaz inert (azot) și poate reduce gradul de hipoxie locală a țesuturilor rezultată din leziuni embolice focale.

Înlocuirea lichidelor (orală sau intravenoasă) corectează pierderea de lichid intravascular din cauza leziunii bulelor endoteliale și deshidratarea asociată cu imersie. Menținerea unei circulații periferice adecvate este importantă pentru eliminarea excesului de gaz dizolvat.

Recompresia este terapia definitivă. Transferul la o cameră de recompresie se poate face pe suprafață sau aerian, cu condiția ca altitudinea să rămână scăzută (< 300 m) și pacientul să continue să respire 100% oxigen. Recomprimarea reduce volumul de gaz din țesuturi și pune azotul înapoi în soluție.

Majoritatea pacienților se recuperează complet cu tratament, deși o proporție mică, dar semnificativă, sunt lăsate cu dizabilitate neurologică.

FACTORI NUTRIȚIONALI ȘI BOLI

Obținerea unei alimentații adecvate este o cerință fundamentală pentru supraviețuirea fiecărui individ și specie. Politica de furnizare a alimentelor pentru oameni este complexă și constituie un factor proeminent în războaie, dezastre naturale și economia globală. În ultimele decenii, succesul economic a fost răsplătit de o alimentație abundentă necunoscută generațiilor anterioare, ceea ce a dus la o pandemie de obezitate și la consecințele sale grave asupra sănătății. Cu toate acestea, în multe părți ale lumii, foametea și subnutriția reprezintă încă o povară uriașă. Calitatea, precum și cantitatea alimentelor influențează sănătatea, sfaturile guvernamentale privind dietele sănătoase maximizând aportul de fructe și legume (Fig. 5.8). Dietele neadecvate au

pâine, orez,

grăsimi și/sau zahăr

Fig. 5.8 Proporția grupelor cheie de alimente recomandate pentru o dietă sănătoasă și echilibrată. Dreptul de autor al coroanei - vezi p. 132.

a fost asociat cu boli precum bolile coronariene și cancerul. Deficiențele de vitamine sau minerale simple duc la afecțiuni care pot fi evitate, cum ar fi anemia datorată deficienței de fier sau orbirea din cauza deficienței severe de vitamina A. Prin urmare, o înțelegere adecvată a nutriției este esențială pentru a face față nevoilor individuale ale pacienților și pentru a informa planificarea politicilor publice.

Fiziologia nutriției

Nutrienții din dietă pot fi clasificați în „macronutrienți", care sunt consumați în cantități relativ mari pentru a furniza combustibil pentru energie, și „micronutrienți" (de exemplu, vitamine și minerale), care nu contribuie la echilibrul energetic, dar sunt necesari în cantități mici deoarece nu sunt sintetizati în organism.

Bilanțul energetic

Legile termodinamicii dictează că echilibrul energetic este realizat atunci când aportul de energie = cheltuiala de energie (Fig. 5.9).

Cheltuielile energetice au mai multe componente. Rata metabolică bazală (BMR) descrie cheltuiala obligatorie de energie necesară pentru a menține funcțiile metabolice în țesuturi și, prin urmare, pentru a susține viața. Este prezis cel mai îndeaproape de masa fără grăsimi (adică masa corporală totală minus masa de grăsime), care este mai mică la femei și la

persoanele în vârstă (Fig. 5.9B). Energie metabolică suplimentară este consumată în timpul creșterii, sarcinii și alăptării și atunci când este febril. Energia metabolică este, de asemenea, necesară pentru reglarea termică, iar cheltuielile sunt mai mari în medii reci sau calde. Energia necesară pentru digestia alimentelor (termogeneză indusă de dietă (DIT); Fig. 5.9D) reprezintă aproximativ 10% din cheltuielile totale de energie, proteinele necesitând mai multă energie decât alți macronutrienți. O altă componentă a cheltuielilor energetice este guvernată de nivelul activității musculare, care poate varia considerabil în funcție de ocupație și stil de viață (Fig. 5.9C). Nivelurile de activitate fizică sunt de obicei definite ca multipli ai BMR.

Aportul de energie este determinat de conținutul de „macronutrienți" al alimentelor. Carbohidrații, grăsimile, proteinele și alcoolul furnizează combustibil pentru oxidarea mitocondriilor pentru a genera energie (sub formă de adenozin trifosfat (ATP); p. 45). Energia furnizată de fiecare dintre aceste elemente diferă:

carbohidrați (16 kJ/g)

grăsime (37 kJ/g)

proteine (17 kJ/g)

alcool (29 kJ/g).

Reglarea bilanțului energetic

Aportul și cheltuielile de energie sunt puternic reglementate (Fig. 5.10). O legătură cu funcția de reproducere asigură că sarcina este cel mai probabil să apară în perioadele de abundență nutrițională, când atât mama, cât și copilul au șanse mai mari de supraviețuire. Nutriția îmbunătățită este considerată a fi motivul debutului din ce în ce mai precoce al pubertății în multe societăți. La cealaltă extremă, anorexia nervoasă și exercițiile fizice excesive pot duce la amenoree (p. 255).

Reglarea echilibrului energetic este coordonată în hipotalamus, care primește semnale aferente care indică starea nutrițională pe termen scurt (ex. stomacul

Cheltuieli energetice =

A Aport alimentar = alimente + alcool

B Rata metabolică bazală

□ Bărbat □ Femeie

Aportul alimentar actual

Regatul Unit

35%

Grăsime

17%

Proteină

48%

Carbohidrați

Q) GJ

Q-T3 X

<DC LU

18 - 29 30 - 39 40 - 64

Varsta (ani)

Mai mare cu o masă mai mare fără grăsimi Mai scăzută odată cu îmbătrânirea

Crește cu frig, căldură, febră Mai mare la fumători

India

75%

Carbohidrați

15%

Grăsime

10%

Proteină

[C] Activitate fizică

Regatul Unit vizează aportul alimentar

33%

Grăsime

17%

Proteină

50%

Carbohidrați

Atlet

0

Imobil

Soldat

Munca sedentara

Muncă în picioare

Timp liber/sport activ* Muncă intensă

Nivel de activitate fizică (PAL)

Cheltuieli totale de energie
Rata metabolică bazală

Aportul de energie

1 megajoule (MJ) = 239 kilocalorie (kcal) = energie stocată în ~ 34 g grăsime

D Termogeneza indusă de dietă

Cheltuieli de energie

Fig. 5.9 Determinanți ai balanței energetice. [A] Consumul de energie este prezentat ca medii naționale, evidențiind diferențele dintre sursele de energie din diferite țări (dar ascunzând variațiile regionale substanțiale). Țintele sunt recomandări doar ca procent din energia alimentară (Sursa: Departamentul de Sănătate 1991). Pentru ținta OMS, a se vedea Caseta 5.17 (p. 114). În Marea Britanie, se presupune că 5% din consumul de energie va fi derivat din alcool. [B] Datele pentru rata metabolică bazală normală (BMR) au fost obținute de la bărbați și femei sănătoase din diferite țări. BMR scade de la vârsta mijlocie și este mai scăzută la femei, chiar și după ajustarea la dimensiunea corpului din cauza diferențelor de masă fără grăsimi. [C] Energia este necesară pentru mișcare și activitate. Nivelul activității fizice (PAL) este multiplu al BMR prin care cheltuiala totală de energie crește în funcție de activitate. [D] Energia este consumată pentru a digera alimentele. Activitatea de petrecere a timpului liber sau sportivă crește PAL cu -0,3 pentru fiecare 30-60 de minute de exercițiu moderat efectuat de 4-5 ori pe săptămână. Mediana populației din Regatul Unit pentru PAL este de 1,6, cu estimări de 1,5 pentru cei „mai puțin activi” și de 1,8 pentru cei „mai activi”.

hormonul grelină, care scade imediat după masă și crește treptat după aceea, pentru a suprima sațietatea și a semnala că este timpul pentru următoarea masă) și pe termen lung (de exemplu, hormonul adipos leptina, care crește odată cu creșterea masei de grăsime și poate, de asemenea, lega masa de grăsime de funcția reproductivă). Hipotalamusul răspunde prin modificări ale multor neurotransmițători locali care modifică activitatea într-un număr de căi care influențează echilibrul energetic (vezi Fig. 5.10), inclusiv hormonii care acționează asupra glandei pituitare (vezi Fig. 20.2, p. 737) și circuitele de control neuronal care se conectează cu cortexul cerebral și sistemul nervos autonom.

Răspunsuri la subnutriție și supranutriție

Aceste căi de reglare complexe permit adaptarea la variațiile de nutriție. Ca răspuns la înfometare, funcția de reproducere este suprimată, BMR este redusă și există efecte psihologice profunde, inclusiv conservarea energiei prin letargie. Aceste ajustări pot „apara" greutatea corporală în anumite limite. 111

Stomac

Pancreas

Intestinul subtire

Oxintomodulină

Obiceiul
Răspuns
hedonic
la mâncare

Răspunsuri neuro-endocrine (hormon de creștere, cortizol, tiroxină) Sistem nervos autonom

Peptida YY

Glucagon-like peptide-1 Insulină Ghrelin

_ *r ~ „. . Insulină grelină*

Polipeptidă pancreatică

leptina

Țesut adipos

Satietate

Hormonii reproducerii

Comportamentul alimentar

Cheltuieli/stocare de energie

Mușchi Țesutul adipos

Fertilitate

Fig. 5.10 Reglarea bilanţului energetic şi legătura acestuia cu reproducerea. © indică factori care sunt stimulați prin alimentație și induc sațietatea. © indică factori care sunt suprimați prin mâncare și inhibă sațietatea.

Cu toate acestea, în starea de insulină scăzută de foame (vezi Fig. 21.2, p. 801), combustibilii sunt eliberați din rezervele inițial în glicogen (în ficat și mușchi), apoi în trigliceride (lipoliză în țesutul adipos, cu exces de aport de acizi grași liberi către ficat ducând la cetoză) și, în final, în proteine (proteo).

Ca răspuns la supra-nutriție, BMR este crescută, iar energie suplimentară este consumată în munca de transportare a depozitelor de grăsime crescute, astfel încât greutatea corporală este din nou „apărată" în anumite limite. În starea de supranutriție cu conținut ridicat de insulină, excesul de energie este investit în acizi grași și stocat sub formă de trigliceride; acestea sunt depuse în principal în țesutul adipos, dar se pot acumula și în ficat (boală hepatică grasă nealcoolică; p. 959) și în mușchiul scheletic. În absența funcției hipotalamice (de ex. la cei cu craniofaringiom; vezi Fig. 20.30, p. 794) sau la pacienții rari cu mutații ale genelor relevante (de ex. în receptorii de leptină sau melanocortin-4), pierderea răspunsului la semnalele de sațietate, împreună cu pierderea modificărilor adaptive ale cheltuielilor energetice, duc la creșterea în greutate.

Macronutrienți (nutrienți care produc energie) Carbohidrați

Tipurile de carbohidrați și sursele lor alimentare sunt enumerate în Caseta 5.14. Carbohidrații „disponibili" (amidon și zaharuri) sunt descompuși în monozaharide înainte de absorbția din intestin (p. 842) și furnizează peste jumătate din energie într-o dietă normală, bine echilibrată (vezi Fig. 5.9A). Niciun carbohidrat individual nu este un nutrient esențial, deoarece carbohidrații pot fi sintetizați de novo din glicerol sau proteine. Cu toate acestea, dacă aportul disponibil de carbohidrați este mai mic de 100 g pe zi, creșterea lipolizei duce la cetoză (vezi Fig. 21.5, p. 804).

Ghidurile dietetice nu limitează aportul de zaharuri intrinseci din fructe și legume sau zaharurile din lapte. Cu toate acestea, aportul de zaharuri extrinseci non-laptate (zaharoză, maltoză, fructoză), care cresc riscul de carie dentară și diabet zaharat, ar trebui limitat. Persoanele care nu produc lactază („intoleranți la lactoză") sunt sfătuiți să evite sau să limiteze produsele lactate și alimentele cu adaos de lactoză. Amidonurile din alimentele cu cereale, rădăcinile și leguminoasele furnizează cea mai mare proporție de energie în majoritatea dietelor din întreaga lume. Toate amidonurile sunt polimeri ai glucozei, legați prin aceleași 1-4 legături glicozidice. Cu toate acestea, unele amidonuri sunt digerate prompt de amilaza salivară și apoi pancreatică, producând livrare rapidă de glucoză în sânge. Alte amidonuri sunt digerate mai lent, fie pentru că sunt protejate în structura alimentului, din cauza structurii lor cristaline, fie pentru că molecula este neramificată (amiloză). Aceste diferențe stau la baza „indicelui glicemic" al alimentelor. Aceasta este aria de sub curba creșterii concentrației de glucoză din sânge în cele 2 ore după ingestia a 50 g carbohidrați, exprimată ca procent din răspunsul la 50 g glucoză anhidră. Există dovezi în curs de dezvoltare care leagă alimentele cu indice glicemic ridicat cu obezitatea și diabetul de tip 2 (p. 806).

Alcoolii de zahăr (de exemplu sorbitol) care sunt utilizați ca îndulcitori de înlocuire pot provoca diaree dacă sunt consumați în cantități mari.

Fibre alimentare

Fibrele alimentare sunt alimente vegetale care nu sunt digerate de enzimele umane din tractul gastrointestinal. Majoritatea fibrelor alimentare sunt cunoscute ca „polizaharide fără amidon" (NSP) (vezi Caseta 5.14). Un mic procent de amidon alimentar „rezistent" poate trece neschimbat în intestinul gros. Fibrele alimentare pot fi descompuse de bacteriile rezidente din colon pentru a produce acizi grași cu lanț scurt. Acesta este combustibil esențial pentru enterocite și contribuie la sănătatea intestinului. Gradul de flatus format depinde de sursa de hrană.

Unele tipuri de NSP, în special hemiceluloza de grâu, măresc capacitatea de reținere a apei a conținutului colonului și cea mai mare parte a fecalelor. Ele ameliorează constipația simplă, par să prevină diverticuloza și pot reduce riscul de cancer de colon. Alte polizaharide vâscoase, nedigerabile, cum ar fi pectina și guma de guar, sunt importante în tractul gastrointestinal superior, unde încetinesc golirea gastrică, contribuie la sațietate și reduc absorbția sărurilor biliare și, prin urmare, concentrația de colesterol plasmatic.

Grasimi

Grăsimea are cea mai mare densitate energetică a macronutrienților (37 kJ/g), iar consumul excesiv poate fi o cauză insidioasă a obezității (vezi Fig. 5.9A). Acizii grași liberi sunt absorbiți în chilomicroni (p. 450 și 841; vezi Fig. 22.5, p. 842), permițând accesul moleculelor complexe în circulație. Structurile acizilor grași sunt prezentate în Figura 5.11. Principalul acid gras polinesaturat (PUFA) din uleiurile din semințe de plante este acidul linoleic (18 : 2 m6). Acesta și acidul alfalinolenic (18 : 3 m3) sunt acizii grași „esențiali", pe care oamenii nu îi pot sintetiza de novo. Ele suferă o desaturare și o alungire suplimentară, pentru a produce, de exemplu, acid y-linolenic (18 : 3 m6) și acid arahidonic (20 : 4 m6). Acestea sunt precursori ai prostaglandinelor și eicosanoidelor și fac parte din structura membranelor lipidice din toate celulele. Uleiurile de pește sunt bogate în m3 PUFA (de exemplu eicosapentaenoic (20 : 5 m3) și docosahexaenoic

14

CH-K3-C3-C3-C3-C3-C3-C3-C3-C3-CT-C3-C3-COOH

Acizi grași saturati, de exemplu acid miristic (14:0)

18

COOH

Acizi grași mononesaturați, de exemplu acid oleic (18:1 o>9)

ch3<3-c3-c3-ch-b=»-c3-B=BD-C3-C3-C3-C3-C3-C3-COOH

Acizi grași polinesaturați, de exemplu acid linoleic (18:2 o>6)

Fig. 5.11 Reprezentarea schematică a acizilor grași. Nomenclatura standard specifică numărul de atomi de carbon și indică numărul și poziția dublei legături (legături) în raport cu capătul metil (—CH3, m) al moleculei după un colon.

(22 : 6 m3), care promovează cascada antiinflamatoare a producției de prostaglandine și apar în lipidele creierului și retinei umane. Ele inhibă tromboza prin antagonizarea competitivă a formării tromboxanului A2. Înlocuirea grăsimilor saturate (adică din surse animale: unt, ghee sau untură) cu PUFA în dietă poate scădea concentrația de colesterol LDL circulant și poate ajuta la prevenirea bolilor coronariene. Aporturile mari de acizi grași trans (TFA) (izomeri ai acizilor grași cis naturali) reflectă utilizarea uleiurilor care au fost parțial hidrogenate în industria alimentară. Se recomandă limitarea TFA la < 2% din aportul de grăsimi din dietă, deoarece sunt asociate cu boli cardiovasculare. Schimbările în practica industrială din Marea Britanie și SUA au însemnat că aportul de TFA este acum sub 1%, cantitățile reziduale provenind din lapte ca urmare a digestiei rumegătoarelor.

Colesterolul este, de asemenea, absorbit direct din alimente în chilomicroni și este un substrat important pentru sinteza steroizilor și sterolilor, dar nu o sursă importantă de energie.

Triptofan

Histidină

Metionină

Treonina

Isoleucina

Aminoacizi esențiali condiționat și precursorii lor

Cisteină: metionină, serină

Tirozina: fenilalanina

Arginină: glutamină/glutamat, aspartat

Prolina: glutamat

Glicina: serină, colină

Proteinele

Proteinele sunt alcătuite din aproximativ 20 de aminoacizi diferiți, dintre care nouă sunt „esențiali” (caseta 5.15), adică nu pot fi sintetizați la om, dar sunt necesari pentru sinteza proteinelor importante. Un alt grup de cinci aminoacizi este denumit „condițional esențial”, ceea ce înseamnă că pot fi sintetizați din alți aminoacizi, cu condiția să existe un aport alimentar adecvat. Aminoacizii rămași pot fi sintetizați în organism prin transaminare, cu condiția să existe un aport suficient de grupări amino.

Valoarea nutritivă sau „biologică” a diferitelor proteine depinde de proporțiile relative de aminoacizi esențiali pe care îi conțin. Proteinele de origine animală, în special din ouă, lapte și carne, au în general o valoare biologică mai mare decât proteinele de origine vegetală, care sunt sărace în unul sau mai mulți dintre aminoacizii esențiali. Cu toate acestea, atunci când două proteine vegetale diferite sunt consumate împreună (de exemplu, o cereală și o leguminoasă), conținutul lor de aminoacizi este complementar și produce un amestec adecvat, un principiu important în dietele vegane.

Recomandări alimentare pentru macronutrienți Recomandările pentru aportul de energie (caseta 5.16) și proporțiile de macronutrienți (caseta 5.17) au fost calculate pentru a oferi un echilibru al nutrienților esențiali

5.16 Necesarul zilnic de energie pentru adulți în sănătate

și minimizați riscurile de zahăr rafinat excesiv (carii dentare, indice glicemic ridicat/diabet zaharat), grăsimi saturate sau grăsimi trans (obezitate, boli coronariene). Aportul recomandat de fibre dietetice se bazează pe evitarea riscurilor de boli de colon. Aportul obișnuit recomandat de proteine pentru un bărbat sănătos care face muncă ușoară este de 65-100 g/zi. Necesarul minim este de aproximativ 40 g de proteine cu o proporție mare de aminoacizi esențiali sau o valoare biologică ridicată.

Evaluarea clinică și investigarea stării nutriționale

Diversele manifestări ale nutriției inadecvate impun că evaluarea și investigarea clinică a acesteia implică multe sisteme. Echilibrul energetic se reflectă în compoziția corpului, care este cel mai ușor evaluată prin măsurători antropometrice clinice. De asemenea, poate fi testat neinvaziv prin măsurarea grăsimii corporale prin bio-impedanță sau prin scanare cu absorbție cu raze X cu energie duală (DEXA). Starea anormală a micronutrienților se manifestă în mod obișnuit în semnele clinice la nivelul pielii și mucoaselor sau în alte sisteme.

Un istoric alimentar oferă informații utile, mai ales atunci când este obținut de un dietetician. Un jurnal alimentar cântărit este considerat a fi evaluarea alimentară standard de aur, dar este rareori realizat în practica clinică.

Măsurători antropometrice

Indicele de masă corporală (IMC) este util pentru clasificarea sub și supranutriția. Este greutatea în kilograme împărțită la înălțimea în metri, la pătrat. De exemplu, un adult care cântărește 70 kg și o înălțime de 1,75 m are un IMC de 70/1,752 = 22,9 kg/m2. Dacă înălțimea nu poate fi determinată (de exemplu la persoanele în vârstă cu cifoză sau la cei care nu stau în picioare), o măsură surogat este:

demispan: măsurat de la crestătura sternală până la degetul mijlociu; înălțime = 0,73 x (2 x demispan) + 0,43

inaltimea genunchiului:

femei (60-80 ani): inaltime (cm) = (inaltime genunchi (cm) x 1,91) - (varsta (ani) x 0,17) + 75,00

bărbați (60-80 ani): înălțime (cm) = (înălțimea genunchilor (cm) x 2,05) + 59,01.

IMC nu face discriminări între masa grasă și masa corporală slabă și poate fi crescut de masa musculară (de exemplu, la sportivi). Mai mult, există diferențe etnice în ceea ce privește conținutul de grăsime corporală; la acelasi IMC, asiaticii au mai multa grasime corporala decat europenii. Pentru o sănătate optimă, IMC-ul ar trebui să fie de 18,5-24,9 kg/m2.

Un indiciu al gradului de obezitate abdominală este circumferința taliei, măsurată la nivelul ombilicului. Circumferința șoldului poate fi măsurată la nivelul trohanterelor mari; Raportul talie: șold arată dacă distribuția grăsimii este android sau ginoid (vezi mai jos). Măsurătorile pliurilor cutanate pot fi utilizate pentru a calcula conținutul de grăsime corporală, în timp ce pierderea relativă de grăsime musculară și subcutanată poate fi estimată prin măsurarea circumferinței brațului mijlociu (la mijlocul humerusului) și a grosimii pliului pielii peste triceps (folosind șublere speciale); masa musculară este estimată prin scăderea grosimii pliului cutanat al tricepsului din circumferința mijlocului brațului.

TULBURĂRI ALE ECHILIULUI ENERGETIC ALTERAT

Obezitatea

Obezitatea este considerată pe scară largă ca o pandemie, cu consecințe potențial dezastruoase pentru sănătatea umană. Peste un sfert dintre adulții din Marea Britanie au fost obezi (adică IMC > 30 kg/m2) în 2010, comparativ cu prevalența de 7% în 1980 și 16% în 1995. În plus, aproape două treimi din populația adultă din Marea Britanie este supraponderală (IMC > 25 kg/m2), deși există variații considerabile regionale și grupe de vârstă. În țările în curs de dezvoltare, ratele medii naționale ale obezității sunt scăzute, dar aceste cifre pot ascunde rate ridicate de obezitate în comunitățile urbane; de exemplu, aproape un sfert dintre femeile din India urbană sunt supraponderale.

Există o conștientizare tot mai mare a publicului cu privire la implicațiile obezității asupra sănătății. Mulți pacienți vor solicita ajutor medical pentru obezitatea lor, alții se vor

prezenta cu una dintre complicațiile obezității, iar un număr tot mai mare este identificat în timpul examinărilor de screening de sănătate.

Complicațiile obezității

Obezitatea are efecte adverse atât asupra mortalității, cât și asupra morbidității (caseta 5.18). Modificările mortalității sunt dificil de analizat din cauza efectelor confuze ale greutății corporale mai mici la fumătorii de țigări și la cei cu alte boli (cum ar fi cancerul). Cu toate acestea, este clar că cele mai scăzute rate de mortalitate sunt observate la europeni în intervalul IMC 18,5-24 kg/m2 (și la IMC mai scăzut la asiatici). Se sugerează că obezitatea la vârsta de 40 de ani poate reduce speranța de viață cu până la 7 ani pentru nefumători și cu 13 ani pentru fumători. Boala coronariană (Fig. 5.12) este cauza majoră de deces, dar ratele de cancer sunt crescute și la persoanele supraponderale, în special cancerul colorectal la bărbați și cancerul vezicii biliare, tractului biliar, sânului, endometrului și colului uterin la femei. Obezitatea are un efect redus asupra speranței de viață peste 70 de ani, dar cei obezi își petrec o proporție mai mare din timpul lor activ.

5.18 Complicațiile obezității

viata cu handicap. Obezitatea epidemică a fost însoțită de o epidemie de diabet de tip 2 (p. 806) și osteoartrita, în special a genunchiului. Deși o dimensiune crescută a corpului are ca rezultat o densitate osoasă mai mare prin stres mecanic crescut, nu este sigur dacă acest lucru se traduce printr-o incidență mai mică a fracturilor osteoporotice (p. 1120). Obezitatea poate avea consecințe psihologice profunde, agravate de stigmatizarea obezilor în multe societăți.

Distribuția grăsimii corporale

Pentru unele complicații ale obezității, distribuția mai degrabă decât cantitatea absolută de țesut adipos în exces pare a fi importantă. Creșterea grăsimii intraabdominale provoacă obezitate „centrală” („abdominală”, „viscerală”, „androidă” sau „în formă de măr”), care contrastează cu acumularea de grăsime subcutanată care provoacă obezitate „generalizată” („ginoidă” sau „în formă de pară”); prima este mai frecventă la bărbați și este mai strâns asociată cu diabetul de tip 2, sindromul metabolic și bolile cardiovasculare (vezi Caseta 5.18). Diferența cheie dintre aceste depozite de grăsime poate sta în anatomia lor vasculară, grăsimea intra-abdominală drenând în vena portă și de aici direct în ficat. Astfel, mulți factori care sunt eliberați din țesutul adipos (inclusiv acizii grași liberi; „adipokinele”, cum ar fi factorul de necroză tumorală-a, adiponectina și rezistina; și hormonii steroizi) pot fi la concentrații mai mari în ficat și, prin urmare, induc rezistența la insulină și promovează diabetul de tip 2 (p. 805). Cercetările recente au evidențiat, de asemenea, importanța depunerii de grăsime în anumite organe, în special în

Greutate normală Supraponderală Obezitate

Indicele de masă corporală (kg/m2)

Fig. 5.12 Riscuri de diabet și boli cardiovasculare la femeile supraponderale și obeze. Datele provin din Studiul de Sănătate a Asistentelor din SUA, majoritatea femeilor caucaziene. În unele grupuri etnice (de exemplu, sud-asiaticii, nativii americani) și la persoanele cu circumferință mai mare a taliei, complicațiile metabolice sunt și mai severe la un anumit nivel de IMC.

ficat, ca un important determinant al riscului metabolic la obezi.

Etiologie

Acumularea de grăsime rezultă dintr-o discrepanță între consumul de energie și cheltuiala de energie care este prea mare pentru a fi apărata de reglarea hipotalamică a BMR. Un echilibru energetic pozitiv zilnic mic continuu de numai 0,2-0,8 MJ (50-200 kcal; < 10% din aport) ar duce la o crestere in greutate de 2-20 kg pe o perioada de 4-10 ani. Având în vedere efectele cumulate ale excesului de energie subtilă, conținutul de grăsime corporală arată „urmărire" cu vârsta, astfel încât copiii obezi devin de obicei adulți obezi. Greutatea tinde să crească pe parcursul vieții adulte, pe măsură ce BMR și activitatea fizică scad (vezi Fig. 5.9).

Pandemia de obezitate reflectă schimbări atât în aportul de energie, cât și în cheltuielile energetice (caseta 5.19), deși ambele sunt greu de măsurat în mod fiabil. Aportul mediu zilnic estimat de energie alimentară per persoană a crescut de la aproximativ 9,8 MJ (2350 kcal) în anii 1960 la aproximativ 11,7 MJ (2800 kcal) în anii 1990, dar livrarea sa este inegală. De exemplu, în India se estimează că 5% din populație primește 40% din energia alimentară disponibilă, ceea ce duce la obezitate în populația urbană în paralel cu subnutriția persistentă în unele comunități rurale. În societățile bogate, o proporție semnificativă din această aprovizionare cu alimente este aruncată. În SUA, aportul mediu zilnic de energie al bărbaților a crescut de la 10,2 MJ (2450 kcal) în 1971 la 11,0 MJ (2618 kcal) în 2000. Mărimea porțiilor, în special a alimentelor bogate în energie, cum ar fi băuturile cu conținut de zahăr foarte rafinat și gustările sărate, au crescut. Cu toate acestea, datele din Marea Britanie sugerează că aportul de energie a scăzut (care se poate datora parțial restricțiilor deliberate sau „diete"), dar acest lucru aparent este insuficient pentru a compensa scăderea nivelurilor de activitate fizică din ultimii ani. Obezitatea este corelată pozitiv cu numărul de ore petrecute la televizor și invers cu nivelul de activitate fizică (ex. urcatul scărilor). Se sugerează că activități minore, cum ar fi agitația și guma de mestecat, pot contribui la consumul de energie și pot proteja împotriva obezității.

Susceptibilitate la obezitate

Sensibilitatea la obezitate și consecințele sale adverse variază, fără îndoială, de la un individ la altul. Nu este adevărat că subiecții obezi au un „metabolism lent”, deoarece BMR-ul lor este mai mare decât cel al subiecților slabi. Studiile pe gemeni și pe adopție confirmă o influență genetică asupra obezității. Modelul de moștenire sugerează o tulburare poligenică, cu contribuții mici ale unui număr de gene diferite, reprezentând împreună 25-70% din variația greutății. Rezultatele recente ale studiilor de asociere „la nivel de genom” ale polimorfismelor la un număr mare de oameni (p. 53) au identificat o mână de gene care influențează obezitatea, dintre care unele codifică proteine cunoscute a fi implicate în controlul apetitului sau metabolismului și unele dintre ele au o funcție necunoscută. Cu toate acestea, aceste gene reprezintă mai puțin de 5% din variația greutății corporale.

Au fost identificate câteva tulburări rare cu o singură genă care duc la obezitate severă în copilărie. Acestea includ mutații ale receptorului melanocortin-4 (MC4R), care reprezintă aproximativ 5% din obezitatea severă cu debut precoce; defecte ale enzimelor care procesează propio- melanocortina (POMC, precursorul hormonului adrenocorticotrofic (ACTH)) în hipotalamus; şi mutaţii ale genei leptinei (vezi Fig. 5.9). Acesta din urma poate fi tratat prin injectii cu leptina. Condițiile genetice suplimentare în care obezitatea este o caracteristică includ sindroamele Prader-Willi (vezi Caseta 3.3, p. 54) și sindroamele Lawrence-Moon-Biedl.

5.20 Cauze potențial reversibile ale creșterii în greutate

Cauze reversibile ale obezității și creșterii în greutate

La o mică minoritate de pacienți care prezintă obezitate, pot fi identificați și tratați factori cauzali specifici (Caseta 5.20). Acești pacienți se disting de cei cu obezitate idiopatică prin istoricul lor scurt, cu o schimbare recentă marcată a traiectoriei creșterii în greutate a adulților.

Evaluare și investigații clinice

În evaluarea unei persoane care se prezintă cu obezitate, obiectivele sunt:

cuantifica problema

exclude o cauză subiacentă

identificarea complicațiilor

ajunge la un plan de management.

Severitatea obezității poate fi cuantificată folosind IMC (caseta 5.21). O circumferință a taliei > 102 cm la bărbați sau > 88 cm la femei indică faptul că riscul de complicații metabolice și cardiovasculare ale obezității este mare.

Un istoric alimentar poate fi util în ghidarea sfaturilor alimentare, dar este notoriu susceptibil la subraportarea consumului de alimente. Este important să se ia în considerare comportamentul alimentar „patologic" (cum ar fi alimentația excesivă, mâncatul nocturn sau bulimia; p. 255), care poate fi cea mai importantă problemă de abordat la unii pacienți. Alcoolul este o sursă importantă de aport de energie și ar trebui luată în considerare în detaliu.

Istoricul creșterii în greutate poate ajuta la diagnosticarea cauzelor subiacente. Un pacient care a câștigat recent

greutate substanțială sau a câștigat în greutate într-un ritm mai rapid decât anterior și nu ia medicamente relevante (vezi Caseta 5.20), este mai probabil să aibă o tulburare de bază, cum ar fi hipotiroidismul (p. 743) sau sindromul Cushing (p. 773). Tuturor pacienților obezi trebuie efectuate o singură ocazie teste de funcționare tiroidiană și un test de supresie cu dexametazonă peste noapte sau cortizol fără urină de 24 de ore dacă se suspectează sindromul Cushing. Cauzele monogenice și „sindromice" ale obezității sunt de obicei relevante numai la copiii care prezintă obezitate severă.

Evaluarea diverselor complicații ale obezității (vezi Caseta 5.18) necesită o anamneză amănunțită, examinare și investigații de screening. Impactul obezității asupra vieții și muncii pacientului este un aspect major. Evaluarea altor factori de risc cardiovascular este importantă. Tensiunea arterială trebuie măsurată cu o manșetă mare, dacă este necesar (p. 608). Diabetul de tip 2 asociat și dislipidemia sunt detectate prin măsurarea glicemiei sau a HbA1c și a unui profil lipidic seric, în mod ideal într-o probă de dimineață a postului. Transaminazele serice crescute apar la pacienții cu boală hepatică grasă non-alcoolică (p. 959).

management

Riscurile obezității pentru sănătate sunt în mare parte reversibile. Intervențiile dovedite că reduc greutatea la pacienții obezi ameliorează și factorii de risc cardiovascular. Sfatul de stil de viață care scade greutatea corporală și crește exercițiul fizic reduce incidența diabetului de tip 2 (p. 820). Având în vedere prevalența ridicată a obezității și amploarea mare a riscurilor acesteia, strategiile populației de prevenire și inversare a obezității se află pe lista priorităților de sănătate publică pentru multe țări. Inițiativele includ promovarea alimentației sănătoase în școli, îmbunătățirea opțiunilor de mers pe jos și cu bicicleta pentru navetiști și colaborarea cu industria alimentară pentru a reduce conținutul de energie și grăsimi și pentru a eticheta alimentele în mod corespunzător. Din păcate, alimentele „sărace în grăsimi" sunt adesea încă dense energetic, iar stilurile de viață actuale cu dispozitive care economisesc forța de muncă, muncă sedentară și activități de petrecere a timpului liber pasive au cerințe de energie mult mai mici decât munca manuală și sarcinile casnice ale generațiilor anterioare.

Majoritatea pacienților care caută asistență cu obezitatea sunt motivați să slăbească, dar au încercat să facă acest lucru anterior, fără succes pe termen lung. Adesea, greutatea va fi oscilat între perioadele de slăbire cu succes și apoi recăpătarea în greutate („recidive"). Acești pacienți pot avea concepții greșite că au o boală de bază, percepții inexacte asupra aportului și consumului lor de energie și o viziune nerealistă asupra greutății țintă pe care ar considera-o drept un „succes". Este importantă o explicație empatică a echilibrului energetic, care recunoaște că unii indivizi sunt mai susceptibili la obezitate decât alții și le poate fi mai dificil să piardă și să mențină pierderea în greutate corporală. Excluderea „dezechilibrului hormonal" subiacent cu teste simple este liniștitoare și mută accentul pe luarea în considerare a echilibrului energetic. Ar trebui convenite obiective adecvate pentru pierderea în greutate, recunoscând faptul că panta relației dintre obezitate și multe dintre complicațiile acesteia devine mai abruptă odată cu creșterea IMC, astfel încât o anumită cantitate de pierdere în greutate realizează o reducere mai mare a riscului la niveluri mai ridicate de IMC. Un obiectiv rezonabil pentru majoritatea pacienților este de a pierde 5-10% din greutatea corporală.

Planul de management va varia în funcție de severitatea obezității (vezi Caseta 5.21) și de factorii de risc și complicațiile asociați. De asemenea, va fi influențată de disponibilitatea resurselor; furnizorii de servicii medicale și autoritățile de reglementare au avut în general grijă să nu recomande intervenții costisitoare (în special terapie medicamentoasă pe termen lung și intervenții chirurgicale) pentru toți cei care sunt supraponderali. În schimb, majoritatea ghidurilor concentrează resursele pe intervenții pe termen scurt la cei care au riscuri mari pentru sănătate și comorbidități asociate cu obezitatea lor și care și-au demonstrat capacitatea de a-și modifica stilul de viață pentru a obține pierderea în greutate (Fig. 5.13).

Sfaturi de stil de viață

Modificarea comportamentală pentru a evita unele dintre efectele mediului „obezogen" (a se vedea caseta 5.19) este piatra de temelie a controlului pe termen lung al greutății. Se recomandă tipare regulate de alimentație și maximizarea activității fizice, cu referire la activitatea suplimentară modestă necesară pentru a crește raportul nivelului de activitate fizică (PAL) (vezi Fig. 5.9C, p. 111). Acolo unde este posibil, acest lucru ar trebui să fie încorporat în rutina zilnică (de exemplu, mersul pe jos, în loc să conducă la serviciu), deoarece este mai probabil ca acest lucru să fie susținut. Exercițiile alternative (de exemplu înotul) pot fi luate în considerare dacă complicațiile musculo-scheletice împiedică mersul pe jos. Modificări ale comportamentului alimentar (inclusiv alimente

Fig. 5.13 Opțiuni terapeutice pentru obezitate. Comorbiditățile relevante includ diabetul de tip 2, hipertensiunea arterială, bolile cardiovasculare, apneea în somn și circumferința taliei > 102 cm la bărbați sau 88 cm la femei. Acesta este un consens

aproximativ al numeroaselor linii directoare naționale, care variază ușor în recomandările lor și sunt revizuite la fiecare câțiva ani.

ar trebui discutate selecția, controlul mărimii porțiilor, evitarea gustărilor, mesele regulate pentru a încuraja sațietatea și înlocuirea zahărului cu îndulcitori artificiali). Sprijinul regulat din partea unui dietetician sau participarea la un grup de slăbit poate fi de ajutor.

Diete de slabit

La persoanele supraponderale, aderarea la sfaturile de stil de viață date mai sus poate induce treptat pierderea în greutate. La pacienții obezi, este de obicei necesară o intervenție mai activă pentru a pierde în greutate înainte de a trece la sfaturile de „menținere a greutății" prezentate mai sus. S-a dezvoltat o industrie semnificativă în marketingul dietelor pentru pierderea în greutate. Acestea variază substanțial în ceea ce privește echilibrul lor de macronutrienți (caseta 5.22), dar există puține dovezi că variază în ceea ce privește eficacitatea lor pe termen mediu (1 an). Cele mai multe presupun recomandarea unei reduceri a aportului energetic total zilnic de -2,5 MJ (600 kcal) din consumul normal al pacientului. Datele de modelare care iau în considerare consumul redus de energie pe măsură ce se pierde greutatea sugerează că o reducere a aportului de energie cu 100 kJ pe zi va duce la o eventuală modificare a greutății corporale de aproximativ 1 kg, jumătate din modificarea greutății fiind realizată în aproximativ 1 an și 95% din modificarea greutății în aproximativ 3 ani. Pierderea în greutate este foarte variabilă, complianța pacientului fiind determinantul major al succesului. Există unele dovezi că dietele de slăbire sunt cele mai eficiente în primele săptămâni și că conformitatea este îmbunătățită prin noutatea dietei; aceasta oferă o anumită justificare pentru trecerea la un regim alimentar diferit atunci când pierderea în greutate încetinește la prima dietă. Suplimentarea cu vitamine este înțeleaptă în acele diete în care echilibrul macronutrienților este marcat deranjat.

La unii pacienți, este necesară o scădere mai rapidă în greutate, de exemplu în pregătirea pentru o intervenție chirurgicală. Nu există niciun rol pentru dietele de foame, care riscă pierderea profundă a masei musculare și dezvoltarea aritmiilor (și chiar a morții subite) secundare creșterii acizilor grași liberi, cetozei și electroliților perturbați. Dietele foarte scăzute în calorii (VLCD) sunt recomandate pentru pierderea rapidă în greutate pe termen scurt, producând pierderi de 1,5-2,5 kg/săptămână, comparativ cu 0,5 kg/săptămână în regimurile convenționale, dar necesită supravegherea unui medic și nutriționist cu experiență. Compoziția dietei ar trebui să asigure un minim de 50 g de proteine în fiecare zi pentru bărbați și 40 g pentru femei pentru a minimiza degradarea musculară. Conținutul de energie ar trebui să fie de minimum 1,65 MJ (400 kcal) pentru femeile cu înălțimea < 1,73 m și 2,1 MJ (500 kcal) pentru toți bărbații și pentru femeile cu o înălțime mai mare de 1,73 m. Efectele secundare sunt o problemă în

stadiile incipiente și includ hipotensiune ortostatică, cefalee, diaree și greață.

Droguri

O investiție uriașă a fost făcută de industria farmaceutică în găsirea de medicamente pentru obezitate. Profilul efectelor secundare a limitat utilizarea multor agenți, cu retrageri notabile de la utilizarea clinică a sibutraminei (evenimente cardiovasculare crescute) și a rimonabantului (reacții adverse psihiatrice) în ultimii ani; un singur medicament, orlistat, este în prezent autorizat pentru utilizare pe termen lung. O serie de alți agenți sunt în dezvoltare, așa că situația s-ar putea schimba rapid în următorii câțiva ani. Nu există niciun rol pentru diuretice sau pentru terapia cu tiroxină fără dovezi biochimice de hipotiroidism.

Orlistatul inhibă lipazele pancreatice și gastrice și, prin urmare, scade hidroliza trigliceridelor ingerate, reducând absorbția grăsimilor alimentare cu aproximativ 30%. Medicamentul nu este absorbit și efectele secundare adverse se referă la efectul malabsorbției de grăsime care rezultă asupra intestinului: și anume scaune moale, pete uleioase, urgență fecală, flatus și potențialul de malabsorbție a vitaminelor liposolubile. Orlistat se ia cu fiecare dintre cele trei mese principale ale zilei și doza poate fi ajustată (60-120 mg) pentru a minimiza efectele secundare. Eficacitatea sa este prezentată în Figura 5.14; aceste efecte pot fi explicate deoarece pacienții care iau orlistat aderă mai bine la dietele cu conținut scăzut de grăsimi pentru a evita efectele secundare gastrointestinale neplăcute.

Terapia medicamentoasă este de obicei rezervată pacienților cu risc ridicat de complicații din obezitate (vezi Fig. 5.13), iar momentul și durata optimă a acestuia sunt controversate. Deși terapia pe tot parcursul vieții este susținută pentru multe medicamente care reduc riscul pe baza unor studii de cercetare pe termen relativ scurt (de exemplu, medicamente pentru hipertensiune arterială și osteoporoză), unii pacienți care continuă să ia medicamente anti-obezitate tind să-și recapete în greutate în timp; acest lucru poate reflecta parțial creșterea în greutate legată de vârstă, dar creșterea semnificativă în greutate ar trebui să determine întărirea sfatului privind stilul de viață și, dacă acest lucru nu are succes, terapia medicamentoasă ar trebui întreruptă (vezi Fig. 5.14).

Chirurgie

Chirurgia „bariatrică” este de departe cel mai eficient tratament pe termen lung pentru obezitate (vezi Fig. 5.14 și Caseta 5.23) și este

5.23 Eficacitatea și efectele adverse ale procedurilor chirurgicale bariatrice laparoscopice

Ani de urmărire Ani de urmărire

Fig. 5.14 Efectele orlistatului și chirurgiei bariatrice asupra pierderii în greutate. [A] Datele sunt de la Torgerson JS, et al. Diabetes Care 2004; 27:155-161.

B] Datele pentru intervenții chirurgicale sunt de la Sjostrom L, și colab. New Engl J Med 2004; 351:2683-2693. Fiecare subiect obez supus unei intervenții chirurgicale a fost asociat cu un subiect de control a cărui obezitate a fost „tratată” prin intervenții standard non-operatorii. Rețineți că pierderea maximă în greutate obținută cu orlistat a fost de aproximativ 11 %; intervenția chirurgicală realizează o pierdere în greutate mult mai substanțială și prelungită.

Porțiune eliminată

de stomac

< > Biliopancreatic

buclă de 75-100 cm

comun

buclă

Fig. 5.15 Proceduri chirurgicale bariatrice. [A] Banding laparoscopic, cu opțiunea unei benzi rezervor și acces subcutanat pentru a restrânge mai mult stomacul după ce a avut loc expansiunea compensatorie. [B] Gastrectomie cu mânecă. [C] Bypass gastric Roux-en-Y. [D] Deviere biliopancreatică cu comutator duodenal.

singura intervenție anti-obezitate care a fost asociată cu reducerea mortalității. Chirurgia bariatrică ar trebui avută în vedere la pacienții motivați care prezintă riscuri foarte mari de complicații ale obezității (vezi Fig. 5.13), la care terapia alimentară și medicamentoasă extinsă a fost insuficient de eficientă. De obicei, este rezervat celor cu obezitate severă (IMC > 40 kg/m2), sau celor cu un IMC > 35 kg/m2 și complicații semnificative, precum diabetul de tip 2 sau apneea obstructivă în somn. Doar chirurgii specialiști cu experiență ar trebui să efectueze aceste proceduri, în colaborare cu o echipă multidisciplinară. Sunt utilizate mai multe abordări (Fig. 5.15) și toate pot fi efectuate laparoscopic. Mecanismul de pierdere în greutate nu se poate referi doar la limitarea stomacului sau a capacității de absorbție, ci mai degrabă la perturbarea eliberării grelinei din stomac sau la promovarea eliberării altor peptide din intestinul subțire, sporind astfel semnalizarea de sațietate în hipotalamus. Diabetul se poate ameliora rapid după intervenție chirurgicală, în special după bypass gastric și, deși acest lucru poate fi atribuit unei restricții severe de energie în perioada perioperatorie, este posibil ca eliberarea crescută a hormonilor incretine, cum ar fi peptida asemănătoare glucagonului (GLP)-1, să contribuie la îmbunătățirea controlului glucozei. Complicațiile depind de abordare. Mortalitatea este scăzută în centrele cu experiență, dar pot apărea probleme respiratorii postoperatorii, infecție și dehiscență a plăgii, scurgeri de capse, stenoză stomală, ulcere marginale și tromboză venoasă. Probleme suplimentare pot apărea într-o etapă ulterioară, cum ar fi dilatația pungă și esofagian distal, vărsături persistente, „dumping” (p. 875) și deficiențe de micronutrienți, în special de folat, vitamina B12 și fier, care sunt de îngrijorare în special pentru femeile care se gândesc la sarcină.

Procedurile chirurgicale cosmetice pot fi luate în considerare la pacienții obezi după pierderea în greutate cu succes. Apronectomia este de obicei recomandată pentru a îndepărta o proeminență a pielii abdominale, mai ales dacă este infectată sau ulcerată. Această operațiune nu are nicio valoare pentru reducerea greutății pe termen lung, dacă aportul alimentar rămâne nerestricționat.

Tratamentul factorilor de risc suplimentari

Obezitatea nu trebuie tratată izolat și trebuie abordați alți factori de risc, inclusiv fumatul, consumul excesiv de alcool, diabetul zaharat, hiperlipidemia, hipertensiunea arterială și apneea obstructivă în somn. Tratamentul acestora este discutat în capitolele relevante.

Subnutriție

Foamete și foamete

Au rămas regiuni ale lumii, în special Africa rurală, în care subnutriția din cauza foametei este endemică, prevalența IMC < 18,5 kg/m2 (caseta 5.24) la adulți este de până la 20%, iar întârzierea creșterii din cauza subnutriției afectează 50% dintre copii.

OMS raportează că subnutriția cronică este responsabilă pentru mai mult de jumătate din toate decesele din copilărie la nivel mondial. Inaniția se manifestă sub formă de marasmus (malnutriție cu pierdere musculară marcată) sau, atunci când intră în joc mecanisme suplimentare de complicare, cum ar fi stresul oxidativ, copiii subnutriți pot dezvolta kwashiorkor (malnutriție cu edem). Întârzierea creșterii se datorează deficienței nutrienților cheie, de exemplu proteine, zinc, potasiu, fosfor și sulf. Tratamentul acestora

Cauzele subnutriției și scăderii în greutate la adulți

Scăderea aportului de energie

Foamete

Regurgitare persistentă sau vărsături

Anorexia, inclusiv depresia și anorexia nervoasă

Malabsorbție (de exemplu, boală a intestinului subțire)

Maldigestie (de exemplu, insuficiență exocrină pancreatică)

Cheltuieli de energie crescute

Creșterea BMR (tirotoxicoză, traumatisme, febră, cancer, cașexie)

Activitate fizică excesivă (de exemplu, alergători de maraton)

Pierderea de energie (de exemplu, glicozurie în diabet)

Deficiența stocării energiei (de exemplu boala Addison, feocromocitom)

afecțiunile copilăriei nu sunt discutate în acest manual de medicină pentru adulți.

La adulți, foametea este rezultatul subnutriției cronice, adică al echilibrului energetic negativ susținut (calorii). Cauzele sunt prezentate în Caseta 5.25. Cauzele pierderii în greutate sunt analizate în continuare la pagina 859.

Evaluare clinică

În înfometare, severitatea malnutriției poate fi evaluată prin măsurători antropometrice, cum ar fi IMC (vezi Caseta 5.24). Măsurătorile demispan și circumferința brațului mijlociu (p. 114) sunt cele mai utile în monitorizarea progresului în timpul tratamentului. Caracteristicile clinice ale subnutriției severe la adulți includ:

pierdere în greutate

sete, poftă de mâncare, slăbiciune și senzație de frig

nicturie, amenoree sau impotență

piele laxă, palidă, uscată, cu pierderea turgenței și, ocazional, pete pigmentate

Extremități reci și cianozate, escare

rărirea sau căderea părului (cu excepția adolescenților)

pierderea musculară, cel mai bine demonstrată prin pierderea mușchilor temporal și periscapular și reducerea circumferinței mijlocii brațului

pierderea grăsimii subcutanate, reflectată în reducerea grosimii pliului pielii și a circumferinței mijlocii brațului

hipotermie, bradicardie, hipotensiune arterială și inimă mică

edem, care poate fi prezent fără hipoalbuminemie („edem de foamete")

abdomen destins cu diaree

smucituri ale tendonului diminuate

apatie, pierderea inițiativei, depresie, introversie, agresivitate dacă mâncarea este în apropiere

susceptibilitatea la infecții (caseta 5.26).

Subnutriția duce adesea la deficiențe de vitamine, în special de tiamină, folat și vitamina C (vezi mai jos).

Infecții asociate cu foametea

Gastroenterita și septicemia Gram-negativă

Infecții respiratorii, în special bronhopneumonie

Anumite boli virale, în special rujeola și herpesul simplex

Tuberculoză

Infecții cutanate streptococice și stafilococice

Infestări helmintice

Diareea poate duce la epuizarea sodiului, potasiului și magneziului. Rata ridicată a mortalității în situații de foamete se datorează adesea focarelor de infecție, de exemplu tifos sau holeră, dar semnele obișnuite de infecție pot să nu fie evidente. În înfometare avansată, pacienții devin complet inactivi și pot adopta o poziție flectată, fetală. În ultima etapă a

foametei, moartea vine în liniște și adesea destul de brusc. Cei foarte bătrâni sunt cei mai vulnerabili. Toate organele sunt atrofiate la necropsie, cu excepția creierului, care tinde să-și mențină greutatea.

Investigatii

Într-o foamete, investigațiile de laborator pot fi nepractice, dar vor arăta că acizii grași liberi din plasmă sunt crescuti și există cetoză și o ușoară acidoză metabolică. Glicemia plasmatică este scăzută, dar concentrația de albumină este adesea menținută deoarece ficatul încă funcționează normal. Secreția de insulină este diminuată, glucagonul și cortizolul tind să crească, iar T3 inversă înlocuiește triiodotironina normală (p. 738). Rata metabolică în repaus scade, parțial din cauza reducerii masei corporale slabe și parțial din cauza compensării hipotalamice (vezi Fig. 5.9, p. 111). Urina are o greutate specifică fixă, iar excreția creatininei devine scăzută. Pot exista anemie ușoară, leucopenie și trombocitopenie. Viteza de sedimentare a eritrocitelor este normală, cu excepția cazului în care există infecție. Testele de hipersensibilitate întârziată a pielii, de exemplu la tuberculină, sunt fals negative. Electrocardiograma arată bradicardie sinusală și tensiune scăzută.

management

Fie într-o foamete, fie într-o epuizare secundară bolii, severitatea subnutriției este clasificată în funcție de IMC (vezi Caseta 5.24). Persoanele cu foamete ușoare nu sunt în pericol; cei cu foame moderată au nevoie de hrănire suplimentară; cei care sunt sever subponderali au nevoie de îngrijiri spitalicești.

În foamete severă, există atrofie a epiteliului intestinal și a pancreasului exocrin, iar bila este diluată. Este esențial ca afecțiunea să fie gestionată de experți. Când alimentele devin disponibile, acestea trebuie administrate pe cale orală în cantități mici și frecvente la început, folosind o formulă adecvată (Caseta 5.27). Cerințele individuale de energie pot varia cu 30%. În timpul reabilitării, o formulă mai concentrată poate fi administrată cu alimente suplimentare care sunt gustoase și similare cu masa obișnuită. Sarea trebuie restricționată și suplimentele cu micronutrienți pot fi esențiale (de exemplu, potasiu, magneziu, zinc și multivitamine). Între 6,3 și 8,4 MJ/zi (1500-2000 kcal/zi) vor opri subnutriția progresivă, dar poate fi necesară energie suplimentară pentru recăpătarea în greutate. În timpul realimentării, o creștere în greutate de 5% greutate corporală pe lună indică un progres satisfăcător. O altă îngrijire este de susținere și include atenția acordată pielii, hidratarea adecvată, tratamentul infecțiilor și monitorizarea atentă a temperaturii corpului, deoarece termoreglarea poate fi afectată.

Circumstanțele și resursele sunt diferite în fiecare foamete, dar multe probleme sunt non-medicale și se referă la organizare, infrastructură, legătură, politică, achiziții, securitate și asigurarea că hrana este distribuită în funcție de nevoi. În sfârșit, trebuie făcute planuri pentru viitor pentru prevenire și/sau intervenție anterioară, dacă există circumstanțe similare.

1F-75 este preparat din lapte praf (25 g), zahăr (70 g), făină de cereale

(35 g), ulei vegetal (27 g) și suplimente de vitamine și minerale, până la 1 L cu apă.

2F-100 (1 L) conține lapte praf (80 g), zahăr (50 g), ulei vegetal (60 g) și suplimente de vitamine și minerale (fără cereale).

Subnutriție în spital

Subnutriția este o problemă comună în mediul spitalicesc. În Marea Britanie, aproximativ o treime dintre pacienți sunt afectați de subnutriție moderată sau severă la internare. Vârstnicii sunt în mod deosebit expuși riscului (caseta 5.28). Odată ajunși în spital, mulți pacienți pierd în greutate din cauza unor factori precum pofta de mâncare scăzută, sănătatea dentară precară, boli concomitente și chiar fiind ținuți „nul pe gură” pentru investigații. Subnutriția este prost recunoscută în spital și are consecințe grave. Efecte fizice

Bilanțul energetic la bătrânețe

Compoziția corporală: masa musculară este scăzută și procentul de grăsime corporală crește.

Cheltuieli de energie: odată cu scăderea masei corporale slabe, BMR scade și cerințele energetice sunt reduse.

Scădere în greutate: după creșterea în greutate de-a lungul vieții adulte, greutatea scade adesea peste vârsta de 70 de ani. Acest lucru poate reflecta scăderea apetitului, pierderea mirosului și gustului și scăderea interesului și a resurselor financiare pentru prepararea alimentelor, în special după pierderea unui partener.

IMC: mai puțin fiabil la bătrânețe, deoarece se pierde înălțimea (din cauza cifozei, fracturilor de zdrobire osteoporotică, pierderea spațiilor discului intervertebral). Măsurătorile alternative includ demispan-ul brațului și înălțimea genunchiului (p. 114), care pot fi extrapolate pentru a estima înălțimea.

includ imunitate afectată și slăbiciune musculară, care la rândul lor afectează funcția cardiacă și respiratorie, și vindecarea întârziată a rănilor după intervenție chirurgicală, cu risc crescut de infecție postoperatorie. Pacientul subnutrit este adesea apatic și retras, ceea

ce poate fi confundat cu o boală depresivă și poate afecta cooperarea cu tratamentul și reabilitarea.

Acest lucru poate fi evitat prin monitorizarea adecvată și implicarea unei echipe multidisciplinare adecvate. Ca standard minim, toți pacienții trebuie cântăriți la internarea în spital și cel puțin săptămânal până la externare. Un sistem de punctare pentru identificarea pacienților cu risc nutrițional este prezentat în Figura 5.16.

Suportul nutrițional al pacientului din spital

Dieta normala

Ca prim pas, pacienții trebuie încurajați să aibă o dietă normală și adecvată. Acest lucru este adesea neglijat și există dovezi ale risipei substanțiale în alimentele din spital. La pacienții cu risc de subnutriție (vezi Fig. 5.16), cantitățile consumate trebuie înregistrate pe o diagramă alimentară. Personalul spitalului trebuie să identifice și să depășească barierele în calea aportului alimentar adecvat, cum ar fi negustoarea alimentelor, factorii culturali și religioși care influențează acceptabilitatea

hrană, dificultăți cu dexteritatea mâinilor (artrită, accident vascular cerebral), imobilitate în pat sau sănătate orală precară. Departamentele de catering din spitale au un rol important în furnizarea de mese acceptabile și adecvate.

Suplimente alimentare

Dacă nu se poate obține un aport nutrițional suficient doar din dieta normală, atunci ar trebui să se utilizeze suplimente alimentare. Acestea sunt băuturi cu conținut ridicat de energie și proteine și sunt disponibile în cutii de carton ca produse manufacturate, aromate sau sunt făcute în bucătăria spitalului din produse lactate și ouă. Acestea trebuie prescrise și administrate de personalul medical, pentru a se asigura că sunt luate în mod regulat. Suplimentele alimentare nu afectează semnificativ consumul de alimente normale de către pacient.

Alimentația enterală cu tub

Pacienții care nu pot înghiți pot avea nevoie de suport nutrițional artificial: de exemplu, după un accident vascular cerebral acut sau o intervenție chirurgicală la gât, sau când există probleme neurologice pe termen lung, cum ar fi boala neuronului motor și scleroza multiplă. Calea enterală trebuie utilizată întotdeauna dacă este posibil, deoarece hrănirea prin tractul gastrointestinal păstrează integritatea barierei mucoase. Acest lucru previne bacteriemia și, la pacienții de terapie intensivă, reduce riscul de insuficiență multi-organică (p. 198).

Dacă se consideră că nevoia de suport nutrițional artificial este pe termen scurt, atunci hrănirea este instituită folosind o sondă nazogastrică cu diametru fin. Poziția tubului în stomac trebuie confirmată înainte de administrarea oricărui lichid, deoarece pot apărea complicații respiratorii severe dacă lichidul este perfuzat din neatenție într-o bronhie (Casa 22.48, p. 879). Ulterior, furajele lichide special preparate sunt administrate fie prin perfuzie continuă, fie prin tehnica bolusului. Dacă pacientul nu reușește să absoarbă hrana administrată sau o vomită, aceasta poate indica o obstrucție a ieșirii gastrice sau o stază gastrică, care poate fi depășită prin plasarea unui tub nazo-jejunal.

Dacă este necesară alimentarea enterală artificială pe termen lung, trebuie amplasată o gastrostomie endoscopică percutanată (PEG) (Fig. 5.17). Un tub PEG este mai confortabil pentru pacient, deoarece nu există iritații ale mucoasei nazale. Este mai puțin probabil ca tubul să fie deplasat sau să fie scos, astfel încât hrana poate fi administrată mai fiabil. Cu toate acestea, inserarea unei gastrostomie este o procedură invazivă, mai ales la pacienții fragili cu comorbidități semnificative. Poate fi complicată de infecția locală (30%) și puncția accidentală a altor organe intraabdominale, provocând peritonită și sângerare, așa că indicația de plasare trebuie luată în considerare cu atenție. Este nevoie de aproximativ 10 zile pentru ca un tract fibros să se formeze în jurul tubului PEG. Dacă PEG-ul este deplasat sau îndepărtat în acest timp, există un risc mare de peritonită. Dacă apare o problemă cu absorbția alimentelor, o extensie jejunală poate fi plasată prin tubul PEG și hrana lichidă administrată direct în intestinul subțire.

Nutriția parenterală

Hrănirea intravenoasă trebuie utilizată numai atunci când alimentația enterală este imposibilă. Hrănirea parenterală este costisitoare și prezintă riscuri mai mari de complicații. Există puține beneficii dacă este necesară hrănirea parenterală pentru mai puțin de 1 săptămână.

Există o serie de căi posibile pentru nutriția parenterală:

Canulă venoasă periferică. Acesta poate fi utilizat numai pentru soluții cu osmolalitate scăzută din cauza dezvoltării tromboflebitei și nu este potrivit pentru pacienții cu cerințe nutriționale ridicate.

Canulă introdusă periferic (PIC). O canulă de 20 cm este plasată într-o venă de la mijlocul brațului. Încă o dată, soluțiile hiperosmolare nu pot fi folosite.

Cateter central inserat periferic (PICC). Se introduce o canulă de 60 cm într-o venă din fosa antecubitală. Capătul distal se află într-o venă centrală, permițând utilizarea soluțiilor hiperosmolare.

Linia centrală. Calea subclavică este preferată venei jugulare interne, datorită ratelor mai mici de infecție. Soluțiile hiperosmolare pot fi utilizate fără dificultate. Liniile trebuie manipulate cu o tehnică aseptică strictă și este de preferat un tub cu un singur lumen, pentru a preveni infecția.

Dacă s-a obținut acces la o venă centrală, suportul nutrițional este de obicei oferit ca un amestec „tot-în-unul". Principala sursă de energie este furnizată de carbohidrați, de obicei sub formă de glucoză. Soluția mai conține aminoacizi, emulsie de lipide, electroliți, oligoelemente și vitamine. Acestea sunt amestecate ca o pungă mare într-un mediu steril, constituenții fiind ajustați în funcție de rezultatele monitorizării regulate a sângelui. Testele relevante includ:

zilnic: uree și electroliți, glucoză

de două ori pe săptămână: teste hepatice, calciu, fosfat, magneziu

săptămânal: hemoleucogramă, zinc, trigliceride

lunar: cupru, seleniu, mangan.

Dacă pacientul dezvoltă febră sau alte caracteristici ale septicemiei, ar trebui să se presupună că se datorează unei infecții de linie (p. 200). Trebuie prelevate hemoculturi, linia existentă îndepărtată, vârful trimis pentru analiză bacteriologică și o nouă linie introdusă.

Sindromul de realimentare

Atunci când se acordă suport nutrițional unui pacient subnutrit, are loc o conversie rapidă de la o stare catabolică la una anabolică. Administrarea carbohidraților stimulează eliberarea de insulină, ducând la absorbția celulară de fosfat, potasiu și magneziu, ceea ce poate provoca scăderi semnificative ale nivelului seric. Dezechilibrul electrolitic rezultat poate avea consecințe grave, cum ar fi aritmii cardiace, așa că monitorizarea atentă este esențială. La pacienţii care au deficit de tiamină, encefalopatia Wernicke poate fi precipitată prin realimentare cu carbohidraţi (p. 253); acest lucru este prevenit prin administrarea de tiamină înainte de începerea suportului nutrițional.

Aspecte legale și etice ale suportului nutrițional artificial

Capacitatea de a interveni cu suport nutrițional artificial ridică multe dileme legale și etice (pp. 9 și 291). Înfometarea va duce inevitabil la moarte, dar incapacitatea de a mânca poate face parte din etapele terminale ale procesului bolii. Deciziile dificile sunt ridicate de situații precum accidentele vasculare cerebrale, care afectează deglutiția. Instigarea hrănirii poate accelera recuperarea și poate duce la un rezultat funcțional mai bun; pe de altă parte, hrănirea ar putea prelungi procesul de deces în cazul unui accident vascular cerebral sever. Vor exista abordări diferite ale acestor decizii, în funcție de disponibilitatea locală a resurselor, precum și de influențele legale, culturale și religioase. Câteva orientări sunt prezentate în Caseta 5.29.

Cașexia

Cașexia este pierderea în greutate și pierderea musculară asociată cu o boală cronică, care este caracteristică infecțiilor cronice cum ar fi HIV-SIDA, organ în stadiu terminal.

Considerații etice și legale în managementul suportului nutrițional artificial*

• Îngrijirea bolnavilor implică datoria de a asigura lichide și substanțe nutritive adecvate

Alimentele și lichidele nu trebuie reținute de la un pacient care își exprimă dorința de a mânca și de a bea, cu excepția cazului în care există o contraindicație medicală (de exemplu risc de aspirație)

Un plan de tratament ar trebui să includă luarea în considerare a problemelor nutriționale și ar trebui să fie aprobat de toți membrii echipei de îngrijire a sănătății

În situația îngrijirilor paliative, hrănirea cu sondă trebuie instituită numai dacă este necesară pentru ameliorarea simptomelor

Hrănirea cu sondă este de obicei privită în lege ca un tratament medical. Ca și alte tratamente, necesitatea unui astfel de sprijin ar trebui revizuită în mod regulat și trebuie făcute modificări în lumina circumstanțelor clinice.

Un pacient adult competent trebuie să dea consimțământul pentru orice procedură invazivă, inclusiv trecerea unei sonde nazogastrice sau introducerea unei canule venoase centrale.

Dacă un pacient nu poate să-și dea consimțământul, echipa de asistență medicală ar trebui să acționeze în interesul superior al persoanei respective, ținând cont de orice dorințe exprimate anterior de pacient și de opiniile familiei.

În anumite circumstanțe specificate (de exemplu, anorexia nervoasă), va fi adecvat să se ofere suport nutrițional artificial pacientului care nu vrea.

* Bazat pe ghidurile Asociației Britanice pentru Nutriție Parenterală și Enterală (www.bapen.org.uk).

insuficiență și anumite tipuri de cancer (în special ale plămânilor și ale tractului gastrointestinal superior). Deși există o scădere a aportului de energie cu pierderea poftei de mâncare, se crede că principala cauză este creșterea ratei metabolice prin producerea de citokine cheie și alți factori proteolitici.

MICRONUTRIENȚI, MINERALE ȘI BOLI LOR

Vitamine

Vitaminele sunt substanțe organice cu roluri cheie în anumite căi metabolice și sunt clasificate în cele care sunt solubile în grăsimi (vitaminele A, D, E și K) și cele care sunt solubile în apă (vitamine din grupul complexului B și vitamina C).

Aporturile zilnice recomandate de micronutrienți (caseta 5.30) variază între țări, iar nomenclatura a devenit potențial confuză. În Marea Britanie, „aportul de nutrienți de referință" (RNI) a fost calculat ca medie plus două abateri standard (SD) ale aportului zilnic în populație, ceea ce descrie, prin urmare, aportul normal pentru 97,5% din populație. Aportul mai mic de nutrienți de referință (LRNI) este media minus 2 SD, sub care ar fi considerat deficitar în majoritatea populației. Aceste valori de referință dietetice (DRV) au înlocuit termenii RDI (doze zilnice recomandate) și RDA (cantități zilnice recomandate). Alte țări folosesc o terminologie diferită. Cantități suplimentare de unele micronutrienți pot fi necesare în timpul sarcinii și alăptării (caseta 5.31).

Bolile de deficit de vitamine sunt cele mai răspândite în țările în curs de dezvoltare, dar încă apar în țările dezvoltate

dar poate fi satisfăcută prin reducerea cheltuielilor de energie maternă.

• Cerințe de micronutrienți: mecanismele adaptative asigură

sunt necesare creșteri ale unora în timpul alăptării (vezi Caseta

5.33). Creșteri suplimentare ale unor vitamine sunt

— Vitamina A: pentru creșterea și întreținerea fătului și pentru a oferi o oarecare rezervă (importantă în unele țări pentru a preveni orbirea asociată cu deficiența de vitamina A). Teratogen în cantități excesive. A fost observat la sugarii femeilor care nu iau suplimente de vitamina D la > 50° latitudine.

Folat: pentru a evita defectele tubului neural (vezi Caseta 5.32).

Vitamina B12: numai în timpul alăptării.

Tiamina: pentru a satisface cerințele crescute de energie fetală.

Riboflavină: pentru a satisface cerințele suplimentare.

Niacina: numai în alăptare.

Vitamina C: pentru ultimul trimestru pentru a menține rezervele materne pe măsură ce crește cerințele fetale.

Iod: în țările cu un consum mare de alimente de bază (de exemplu, brassica, porumb, muguri de bambus) care conțin goitrogeni (tiocianați sau perclorați) care interferează cu absorbția iodului, suplimentele împiedică sugarii să se nască cu cretinism.

ţări. Persoanele în vârstă (și alcoolicii) sunt expuse riscului de a avea deficiențe în vitaminele B și în vitaminele D și C. Deficiențele nutriționale în timpul sarcinii pot afecta fie mama, fie fătul în curs de dezvoltare, iar în Marea Britanie sunt recomandate creşteri suplimentare de vitamine (vezi Casetele 5.31 și 5.32). Persoanele cu pielea mai închisă care trăiesc la latitudine mai înaltă și cei care se acoperă sau nu ies afară au un risc crescut de deficiență de vitamina D din cauza expunerii inadecvate la soare. Suplimentele alimentare sunt recomandate pentru aceste grupuri „la risc”. Unele deficiențe de nutrienți sunt induse de boli sau medicamente.

EBM 5.32 Suplimentarea periconceptuală de folat și

defecte ale tubului neural

„Suplimentele de folați înainte de concepție și în timpul primului trimestru reduce incidența defectelor tubului neural cu -70%.

• De-Regil LM, et al. Efectele și siguranța suplimentelor periconcepționale de folat pentru prevenirea malformațiilor congenitale. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2010, numărul 4. Art. nu. CD001056.

Pentru mai multe informații: www.cochrane.org/cochrane-reviews

5.33 Evaluarea biochimică a stării vitaminelor

Deficiențele de vitamine liposolubile sunt observate în condiții de malabsorbție a grăsimilor (de exemplu, obstrucție biliară).

Unele vitamine au și acțiuni farmacologice atunci când sunt administrate în doze suprafiziologice, de exemplu utilizarea vitaminei A (p. 1282) pentru acnee. Luarea suplimentelor de vitamine este la modă în multe țări, deși nu există dovezi de beneficiu. Efectele toxice sunt cele mai grave cu doze mari de vitamine A, B6 și D.

Investigarea deficienței sau a excesului de vitamine suspectate poate implica evaluarea biochimică a rezervelor corporale (caseta 5.33). Cu toate acestea, măsurătorile din sânge trebuie interpretate cu atenție în legătură cu prezentarea clinică.

Vitamine liposolubile

Vitamina A (retinol)

Retinolul preformat se găsește numai în alimentele de origine animală. Vitamina A poate fi derivată și din caroteni, care sunt prezenți în legumele verzi și colorate și în unele fructe. Carotenii furnizează cea mai mare parte a vitaminei A totale în Regatul Unit și constituie singurul aport la vegani. Retinolul este transformat în alte câteva molecule importante:

11-cis retinaldehida face parte din complexul fotoreceptor din tijele retinei.

Acidul retinoic induce diferențierea celulelor epiteliale prin legarea de receptori nucleari specifici, care induc gene receptive. În deficiența de vitamina A, celulele care secretă mucus sunt înlocuite cu celule producătoare de keratina.

Retinoizii sunt necesari pentru cresterea normala, dezvoltarea fetala, fertilitatea, hematopoieza si functia imunitara.

La nivel global, cea mai importantă consecință a deficienței de vitamina A este orbirea ireversibilă la copiii mici. Asia este afectată în special, iar problema este abordată prin răspândirea pe scară largă a vitaminei A

programe de suplimentare. Adulții nu sunt de obicei expuși riscului, deoarece magazinele de ficat pot furniza vitamina A atunci când alimentele care conțin vitamina A nu sunt disponibile.

Deficiența precoce provoacă o adaptare afectată la întuneric (orbire nocturnă). Keratinizarea corneei (xeroftalmie) dă naștere unor pete caracteristice Bitot și evoluează spre keratomalacie, cu ulcerații corneene, cicatrici și orbire ireversibilă (Fig. 5.18). În țările în care deficiența de vitamina A este endemică, femeile însărcinate trebuie sfătuite să mănânce legume cu frunze verzi închise și fructe galbene (pentru a acumula rezerve de retinol în ficatul fetal), iar sugarii trebuie hrăniți la fel. OMS acordă o prioritate înaltă prevenției în comunitățile în care apare xeroftalmia, dând doze orale profilactice unice de 60 mg retinil palmitat (furnizează 200 000 U retinol) copiilor preșcolari. Acest lucru reduce, de asemenea, mortalitatea prin gastroenterită și infecții respiratorii.

Dozele repetate moderate sau mari de retinol pot provoca leziuni hepatice, hiperostoză și teratogenitate. Prin urmare, femeile din țările în care deficiența nu este endemică sunt sfătuite să nu ia suplimente de vitamina A în timpul sarcinii. Aportul de retinol poate fi, de asemenea, limitat la cei cu risc de osteoporoză. Supradozajul acut duce la greață și dureri de cap, creșterea presiunii intracraniene și descuamare a pielii. Aportul excesiv de caroten poate provoca pigmentarea pielii (hipercarotenoza); aceasta se estompează treptat atunci când aportul este redus.

Vitamina D

Forma naturală a vitaminei D, colecalciferol sau vitamina D3, se formează în piele prin acțiunea luminii UV asupra 7-dehidrocolesterolului, un metabolit al colesterolului. Puține alimente conțin vitamina D în mod natural, iar expunerea pielii la lumina soarelui este sursa principală. Îndepărtându-se de ecuator, intensitatea luminii UV scade, astfel că la o latitudine de peste 50° (inclusiv nordul Europei), vitamina D nu este sintetizată iarna și chiar și peste 30° există variații sezoniere. Depozitul corporal acumulat în timpul verii este consumat în timpul iernii. Vitamina D este transformată în ficat în 25-hidroxi vitamina D (25(OH)D), care este hidroxilată în continuare în rinichi în 1,25-dihidroxi-vitamina D (1,25 (OH)2D), forma activă a vitaminei (vezi Fig. 25.55, p. 1127). 1,25(OH)2D activează receptorii intracelulari specifici care influențează metabolismul calciului, mineralizarea oaselor și diferențierea țesuturilor. Forma sintetică, ergocalciferolul sau vitamina D2, este considerată a fi mai puțin puternică decât D3 endogenă.

Aporturile dietetice recomandate au ca scop prevenirea rahitismului și osteomalaciei. Există tot mai multe dovezi că vitamina D este importantă pentru funcția imunitară și musculară și poate reduce căderile la vârstnici (p. 172). Margarinele sunt îmbogățite cu vitamina D în Marea Britanie, iar laptele este fortificat în unele părți ale Europei și în America de Nord.

Efectele deficienței de vitamina D (deficiență de calciu, rahitism și osteomalacie) sunt descrise la pagina 1125. Un analog al vitaminei D (calcipotriol) este utilizat pentru tratamentul afecțiunilor pielii, cum ar fi psoriazisul. Dozele excesive de colecalciferol, ergocalciferol sau metaboliții hidroxilați provoacă hipercalcemie (p. 767).

Vitamina E

Există opt substanțe solubile în grăsimi înrudite cu activitate de vitamina E. Cea mai importantă formă alimentară este

Cerințe: deși cerințele energetice scad odată cu vârsta, cele pentru micronutrienți nu. Dacă aportul alimentar scade, este necesară o dietă bogată în vitamine pentru a compensa.

Vitamina D: nivelurile sunt de obicei scăzute din cauza aportului alimentar redus, a scăderii expunerii la soare și a conversiei mai puțin eficiente a pielii. Acest lucru duce la pierderi osoase și fracturi.

Suplimentele trebuie administrate celor aflați în îngrijire instituțională și celor cu căderi recurente.

• Deficit de vitamina B12: nu a fost identificată o relație cauzală cu demența, dar produce efecte neuropsihiatrice și ar trebui verificată la toți cei cu funcția cognitivă în declin.

a-tocoferol. Vitamina E are multe acțiuni metabolice directe:

Previne oxidarea acizilor grași polinesaturați din membranele celulare de către radicalii liberi.

Ajută la menținerea structurii membranei celulare.

Afectează sinteza ADN-ului și semnalizarea celulară.

Este implicat în sistemul imunitar și antiinflamator.

Deficiența umană este rară și a fost descrisă doar la prematuri și în malabsorbție. Poate provoca o anemie hemolitică ușoară, ataxie și scotoame vizuale. Aportul de vitamina E este considerat sigur până la 3200 mg/zi (de 1000 de ori mai mare decât aportul recomandat). Dietele bogate în vitamina E sunt consumate în țările cu rate mai scăzute de boli coronariene. Cu toate acestea, studiile controlate randomizate nu au demonstrat efectele cardioprotectoare ale vitaminei E sau ale altor antioxidanți.

Vitamina K

Vitamina K este furnizată în dietă în principal sub formă de vitamina K1 (filochinonă) în Regatul Unit sau sub formă de vitamina K2 (menaquinona) din produse fermentate în anumite părți ale Asiei. Vitamina K2 este, de asemenea, sintetizată de bacteriile din colon. Vitamina K este un co-factor pentru reacțiile de carboxilare: în special, producția de y-carboxiglutamat (gla). Reziduurile Gla se găsesc în patru dintre proteinele factorului de coagulare (II, VII, IX și X; p. 997), conferindu-le capacitatea de a se lega de suprafețele fosfolipidelor în prezența calciului. Alte proteine gla importante sunt osteocalcina și proteina matricei gla, care sunt importante în mineralizarea oaselor.

Deficitul de vitamina K duce la coagulare întârziată și sângerare. În icterul obstructiv, vitamina K alimentară nu este absorbită și este esențial să se administreze vitamina sub formă parenterală înainte de operație. Warfarina și anticoagulantele înrudite (p. 1019) acționează prin antagonizarea vitaminei K. Vitamina K este administrată de rutină nou-născuților pentru a preveni boala hemoragică. Simptomele excesului au fost raportate numai la sugari, cu preparate sintetice legate de hemoliză și leziuni hepatice.

Vitamine solubile în apă

Tiamina (vitamina B1)

Tiamina este distribuită pe scară largă în alimentele de origine vegetală și animală. Tiamina pirofosfat (TPP) este un co-factor pentru reacțiile enzimatice implicate în

metabolismul macronutrienților (carbohidrați, grăsimi și alcool), inclusiv:

decarboxilarea piruvatului la acetil-co-enzima A, care face legătura între glicoliză și ciclul acidului tricarboxilic (Krebs)

activitatea transketolazei în calea de șunt al hexozei monofosfat

decarboxilarea a-cetoglutaratului la succinat în ciclul Krebs.

În deficiența de tiamină, celulele nu pot metaboliza glucoza aerob pentru a genera energie sub formă de ATP. Celulele neuronale sunt cele mai vulnerabile, deoarece depind aproape exclusiv de glucoză pentru necesarul de energie. Oxidarea afectată a glucozei determină și o acumulare de acizi piruvic și lactic, care produc vasodilatație și creșterea debitului cardiac.

Deficit - beri-beri

În lumea dezvoltată, deficitul de tiamină este întâlnit în principal la alcoolicii cronici. Dieta proastă, absorbția afectată, depozitarea și fosforilarea tiaminei în ficat și cerințele crescute de tiamină pentru a metaboliza etanolul contribuie. În lumea în curs de dezvoltare, deficiența apare de obicei ca o consecință a unei diete bazate pe orez șlefuit. Organismul are rezerve foarte limitate de tiamină, așa că deficiența se manifestă după doar 1 lună de la o dietă fără tiamină. Există două forme de boală la adulți:

Beri-beri uscat (sau neurologic) se manifestă cu neuropatie periferică cronică și cu căderea încheieturii mâinii și/sau a piciorului și poate provoca psihoza Korsakoff și encefalopatia Wernicke (p. 253).

Beri-beri umed (sau cardiac) determină edem generalizat din cauza insuficienței cardiace biventriculare cu congestie pulmonară.

În beri-beri uscat, răspunsul la administrarea de tiamină nu este uniform bun. Cu toate acestea, terapia cu multivitamine pare să producă o oarecare îmbunătățire, sugerând că pot fi implicate și alte deficiențe de vitamine. Encefalopatia Wernicke și beri-beri umed trebuie tratate fără întârziere cu un amestec intravenos de vitamina B și C („Pabrinex", p. 253). Psihoza lui Korsakoff este ireversibilă și nu răspunde la tratamentul cu tiamină.

Riboflavina (vitamina B2)

Riboflavina este necesară pentru cofactorii de flavin implicați în reacțiile de oxidare-reducere. Este distribuit pe scară largă în alimente de origine animală și vegetală. Nivelurile de cereale de bază sunt scăzute, dar germinarea crește conținutul acestora. Este distrus în condiții alcaline de căldură și de expunerea la soare.

Deficiența este rară în țările dezvoltate. Afectează în principal limba și buzele și se manifestă ca glosită, stomatită unghiulară și cheiloză. Pot fi afectate organele genitale, precum și zonele pielii bogate în glande sebacee, provocând disebacee nazolabială sau facială. Recuperarea rapidă urmează de obicei după administrarea orală a 10 mg riboflavină pe zi.

Niacina (vitamina B3)

Niacina cuprinde acid nicotinic și nicotinamidă. Nicotinamida este o parte esențială a celor două nucleotide de piridină, nicotinamida adenin dinucleotidă (NAD) și nicotinamidă

adenin dinucleotidă fosfat (NADP), care joacă un rol cheie ca acceptori de hidrogen și donatori pentru multe enzime. Niacina poate fi sintetizată în organism în cantități limitate din aminoacidul triptofan.

Deficit - pelagra

Pelagra a fost anterior endemică în rândul oamenilor săraci care trăiau în principal din porumb, care conține niacitină, o formă de niacină pe care organismul nu o poate folosi. Pelagra se poate dezvolta în doar 8 săptămâni la persoanele care consumă diete care sunt foarte deficitare în niacină și triptofan. Rămâne o problemă în anumite părți ale Africii și se observă ocazional la alcoolici și la pacienții cu boală cronică a intestinului subțire din țările dezvoltate. Pelagra poate apărea în boala Hartnup, o tulburare genetică caracterizată prin absorbția afectată a mai multor aminoacizi, inclusiv triptofan. Se întâlnește și ocazional în sindromul carcinoid (p. 784), când triptofanul este consumat în producția excesivă de 5-hidroxitriptamină (5-HT). Pelagra a fost numită boala celor trei D:

Dermatită. În mod caracteristic, există eritem asemănător arsurilor solare severe, care apare simetric peste părțile corpului expuse la lumina soarelui, în special pe membre și mai ales pe gât, dar nu și pe față (colierul lui Casal, Fig. 5.19). Leziunile pielii pot evolua spre veziculare, fisurare, exudare si infectie secundara.

Diaree. Aceasta este adesea asociată cu anorexie, greață, glosită și disfagie, reflectând prezența unei inflamații neinfecțioase care se extinde în tot tractul gastrointestinal.

Demență. În deficiența severă, delirul apare acut și demența se dezvoltă în cazurile cronice.

Fig. 5.19 Dermatită datorată pelagra (deficit de niacină). Leziunile apar pe acele părți ale corpului expuse la lumina soarelui. Clasicul „Colier lui Casal" poate fi văzut în jurul gâtului și în partea superioară a pieptului. Din Karthikeyan și Thappa 2002 - vezi p. 132.

Tratamentul este cu nicotinamidă, administrată în doză de 100 mg de 3 ori pe zi pe cale orală sau parenterală. Răspunsul este de obicei rapid. În 24 de ore, eritemul se diminuează, diareea încetează și apare o îmbunătățire izbitoare a stării psihice a pacientului.

Toxicitate

Aportul excesiv de niacină poate duce la hepatotoxicitate reversibilă. Acidul nicotinic este un agent hipolipemiant, dar la doze peste 200 mg pe zi dă naștere la simptome vasodilatatoare („înroșirea feței" și/sau hipotensiune arterială).

Piridoxina (vitamina B6)

Piridoxina, piridoxalul și piridoxamina sunt diferite forme de vitamina B6 care suferă fosforilare pentru a produce piridoxal 5-fosfat (PLP). PLP este co-factor pentru un număr

mare de enzime implicate în metabolismul aminoacizilor. Vitamina B6 este disponibilă în majoritatea alimentelor.

Deficiența este rară, deși anumite medicamente, cum ar fi izoniazida și penicilamina, acționează ca antagoniști chimici ai piridoxinei. Administrarea piridoxinei este eficientă în neuropatia periferică indusă de izoniazidă și în unele cazuri de anemie sideroblastică. Dozele mari de vitamina B6 au un efect antiemetic în greața indusă de radioterapie. Deși suplimentele de vitamina B6 au devenit populare în tratamentul greației în timpul sarcinii, al sindromului de tunel carpian și al sindromului premenstrual, nu există dovezi convingătoare ale beneficiului. Dozele foarte mari de vitamina B6 luate timp de câteva luni pot provoca o polineuropatie senzorială.

Biotina

Biotina este o co-enzimă în sinteza acizilor grași, izoleucinei și valinei și este, de asemenea, implicată în gluconeogeneză. Deficiența rezultă din consumul de cantități foarte mari de albușuri crude (> 30% aport energetic) deoarece avidina pe care o conțin se leagă și inactivează biotina din intestin. Poate fi observată și după perioade lungi de nutriție parenterală totală. Caracteristicile clinice ale deficienței includ dermatita solzoasă, alopecia și parestezia.

Folat (acid folic)

Folații există în multe forme. Forma principală circulantă este 5-metiltetrahidrofolatul. Formele naturale sunt predispuse la oxidare. Acidul folic este forma sintetică stabilă. Folatul funcționează ca un donator de metil pentru metilarea celulară și sinteza proteinelor. Este implicat direct în sinteza ADN și ARN, iar cerințele cresc în timpul dezvoltării embrionare.

Deficitul de folat poate provoca trei malformații congenitale majore (spina bifida, anencefalie și encefalocel) rezultate din închiderea imperfectă a tubului neural, care are loc la 3-4 săptămâni de la concepție. Departamentul de Sănătate al Regatului Unit recomandă femeilor care au avut o sarcină afectată de un defect al tubului neural să ia zilnic 5 mg de acid folic, înainte de concepție și pe tot parcursul primului trimestru de sarcină (vezi Caseta 5.32, p. 125). Toate femeile care planifică o sarcină sunt sfătuite să includă surse bune de acid folic în dieta lor și să ia suplimente de folat pe parcursul primului trimestru de sarcină. Ficatul este cea mai bogată sursă de acid folic, dar o sursă alternativă (de exemplu, legume cu frunze) este recomandată la începutul sarcinii din cauza conținutului ridicat de vitamina A din ficat (p. 126). Deficiența de folat a fost, de asemenea, asociată cu boli de inimă, demență și cancer. Există fortificarea obligatorie a făinii cu acid folic în SUA și fortificarea voluntară a multor alimente în Europa. Există acum îngrijorări că acest lucru poate contribui la creșterea incidenței cancerului de colon prin promovarea creșterii polipilor.

Hidroxicobalamina (vitamina B12)

Vitamina B12 este un co-factor în reciclarea coenzimelor folate și mielinizarea nervilor. Vitamina B12 și acidul folic sunt deosebit de importante în sinteza ADN-ului din celulele

roșii din sânge (p. 1024). Afecțiunile hematologice (anemii macrocitare sau megaloblastice) datorate deficienței lor sunt discutate la paginile 1024-1026. Vitamina B12, dar nu folatul, este necesară pentru integritatea mielinei, astfel încât deficiența de vitamina B12 este asociată și cu boli neurologice (vezi Caseta 24.35, p. 1024).

Consecințele neurologice ale deficienței de vitamina B12 La persoanele în vârstă și la alcoolicii cronici, deficiența vitaminei B12 apare din aportul insuficient și/sau din malabsorbție. Mai multe medicamente, inclusiv neomicina, pot face vitamina B12 inactivă. Aportul adecvat de folat menține eritropoieza și există îngrijorarea că fortificarea alimentelor cu folat poate masca deficiența de vitamina B12 subiacentă. În deficiența severă există o demielinizare insidioasă, difuză și neuniformă. Se poate manifesta clinic ca neuropatie periferică sau degenerescență a măduvei spinării care afectează atât coloanele posterioare, cât și laterale („degenerarea subacută combinată a măduvei spinării"; p. 1222), sau pot exista manifestări cerebrale (asemănătoare cu demența) sau atrofie optică. Terapia cu vitamina B12 îmbunătățește simptomele în majoritatea cazurilor.

Vitamina C (acid ascorbic)

Acidul ascorbic este cel mai activ agent reducător în faza apoasă a țesuturilor vii și este implicat în transferul intracelular de electroni. Ia parte la hidroxilarea prolinei și lizinei în protocollagen la hidroxiprolină și hidroxilizină în colagenul matur. Este foarte ușor distrus de căldură, pH crescut și lumină și este foarte solubil în apă; prin urmare, multe metode tradiționale de gătit o reduc sau o elimină. Afirmațiile că dozele mari de vitamina C îmbunătățesc funcția imunitară (inclusiv rezistența la răceala obișnuită) și schimbarea colesterolului rămân nefondate.

Deficiență – scorbut

Deficitul de vitamina C determină formarea defectuoasă a colagenului cu vindecare afectată a rănilor, hemoragie capilară și aderență redusă a trombocitelor (trombocitele normale sunt bogate în ascorbat) (Fig. 5.20). Precipitanții și caracteristicile clinice ale scorbutului sunt prezentate în Caseta 5.35. O doză de 250 mg vitamina C de 3 ori pe zi pe cale orală ar trebui să sature rapid țesuturile. Deficiențele din alimentația pacientului trebuie, de asemenea, corectate și alte suplimente de vitamine, dacă este necesar. S-a raportat că doze zilnice de peste 1 g/zi cauzează diaree și formarea de calculi renali de oxalat.

Alți compuși organici dietetici

Există o serie de compuși organici neesențiali cu pretinse beneficii pentru sănătate, cum ar fi reducerea riscului de boli de inimă sau cancer. Grupuri de compuși precum flavonoidele și fitoestrogenii prezintă bioactivitate

Precipitanţii

prin activităţile lor antioxidante şi estrogenice sau antiestrogenice respective. Flavonoidele (dintre care există o serie de clase diferite de compuşi) se găsesc în fructe şi legume, ceai şi vin; fitoestrogenii se găsesc în produsele din soia (cu aporturi mai mari în anumite părţi ale Asiei în comparaţie cu Europa şi SUA) şi leguminoase. Cofeina din ceai şi cafea şi băuturi carbogazoase afectează sistemul nervos şi poate îmbunătăţi performanţa mentală pe termen scurt, cu efecte adverse observate la aporturi mai mari. Aportul de acizi organici necarbonici (care nu sunt metabolizaţi în dioxid de carbon), de exemplu oxalaţi, poate fi limitat la persoanele predispuse la pietre la rinichi.

Micronutrienţi anorganici

O serie de elemente anorganice sunt constituenţi dietetici esenţiali pentru oameni (caseta 5.36). Deficienţa este observată atunci când există un aport alimentar inadecvat de minerale sau o pierdere excesivă din organism. De asemenea, au fost observate efecte toxice din auto-medicaţie şi absorbţie sau excreţie dezordonate. Exemplele de toxicitate clinică includ excesul de fier (hemocromatoză sau hemosideroză), fluor (fluoroză; p. 223), cupru (boala Wilson) şi seleniu (selenoză, observată în anumite părţi ale Chinei). Pentru majoritatea mineralelor, markerii biochimici disponibili nu reflectă cu acurateţe aportul alimentar şi este necesară evaluarea dietei.

Calciu şi fosfor

Calciul este cel mai abundent cation din organism, iar mecanismele homeostatice puternice controlează nivelurile circulante de calciu ionizat (pag. 766 şi 1126). Orientările dietetice ale OMS pentru calciu diferă între ţări, aporturile mai mari fiind recomandate de obicei în locurile cu prevalenţă mai mare a fracturilor. Între 20 şi 30% din calciul din dietă este absorbit, în funcţie de starea vitaminei D şi de sursa de hrană. Necesarul de calciu depinde de aportul de fosfor, cu un raport molar optim (Ca : P) de 1 : 1. S-a demonstrat că aporturile excesive de fosfor (ex. 1-1,5 g/zi) cu un Ca : P de 1 : 3 provoacă hipocalcemie şi hiperparatiroidism secundar (p. 768).

Absorbţia calciului poate fi afectată în deficienţa vitaminei D (p. 766 şi 1126) şi în malabsorbţia secundară bolii intestinale subţiri. Deficitul de calciu determină deteriorarea mineralizării osoase şi poate duce la osteomalacie la adulţi. Beneficiile potenţiale ale aportului ridicat de calciu în osteoporoză sunt discutate la pagina 1124. Prea mult calciu poate duce la constipaţie şi toxicitatea a fost observată în „sindromul lapte-alcali” (p. 767).

Deficiența alimentară de fosfor este rară (cu excepția persoanelor în vârstă cu diete limitate), deoarece este prezent în aproape toate alimentele, iar fosfații sunt adăugați la o serie de alimente procesate. Deficitul de fosfat la adulți apare:

la pacienții cu pierdere tubulară renală de fosfat (p. 448)

datorită dozei mari prelungite de hidroxid de aluminiu (p. 488)

uneori când alcoolicii sunt hrăniți cu alimente bogate în carbohidrați

la pacienții care primesc nutriție parenterală dacă se furnizează fosfat inadecvat.

Deficiența cauzează hipofosfatemie (p. 448) și slăbiciune musculară secundară deficitului de ATP.

Fier

Fierul este implicat în sinteza hemoglobinei și este necesar pentru transportul electronilor în interiorul celulelor și într-o serie de reacții enzimatice. Fierul non-hemic din cereale și legume este slab absorbit, dar are o contribuție mai mare la aportul total, în comparație cu fierul hemem bine absorbit din produsele de origine animală. Fructele și legumele care conțin vitamina C îmbunătățesc absorbția fierului, în timp ce taninurile din ceai o reduc. Calciul alimentar reduce absorbția de fier din aceeași masă, ceea ce

poate precipita deficitul de fier la cei cu depozite limită de fier. Nu există un mecanism fiziologic de excreție a fierului, astfel încât homeostazia depinde de reglarea absorbției fierului (vezi Fig. 24.20, p. 1022). Aceasta este reglată la nivelul enterocitelor duodenale de către hepcidină. Expresia hepcidinei (o peptidă secretată de hepatocite în duoden) este suprimată atunci când fierul din organism este scăzut, ceea ce duce la un eflux sporit de fier în circulație. Pierderea zilnică normală de fier este de 1 mg, rezultată din celulele de suprafață descuamate și pierderile intestinale. O pierdere regulată de numai 2 ml de sânge pe zi dublează necesarul de fier. În medie, se pierd încă 20 mg de fier în timpul menstruației, așa că femeile aflate în premenopauză au nevoie de aproximativ de două ori mai mult fier decât bărbații (și mai mult dacă pierderile menstruale sunt mari).

Consecința majoră a deficitului de fier este anemia (p. 1021). Aceasta este una dintre cele mai importante cauze nutriționale ale stării de sănătate în toate părțile lumii. În Marea Britanie, se estimează că 10% dintre femei au deficit de fier. Ocazional se observă supraîncărcare alimentară cu fier și are ca rezultat acumularea de fier în ficat și, rar, ciroză. Hemocromatoza rezultă dintr-o creștere moștenită a absorbției fierului (p. 972).

Iod

Iodul este necesar pentru sinteza hormonilor tiroidieni (p. 738). Este prezent în pești de mare, alge marine și în majoritatea alimentelor vegetale cultivate în apropierea mării. Cantitatea de iod din sol și apă influențează conținutul de iod al majorității alimentelor.

Iodul lipsește în cele mai înalte zone muntoase ale lumii (de exemplu, Alpii și Himalaya) și în solul câmpiilor frecvent inundate (de exemplu, Bangladesh).

Se estimează că aproximativ un miliard de oameni din lume au un aport inadecvat de iod și, prin urmare, sunt expuși riscului de deficiență de iod. Gușa este cea mai frecventă manifestare, afectând aproximativ 200 de milioane de oameni (p. 752).

În acele zone în care majoritatea femeilor au gușă endemică, 1% sau mai mulți dintre bebeluși se nasc cu cretinism (caracterizat prin retard mental și fizic). Există o prevalență mai mare decât de obicei a surdității, a reflexelor încetinite și a învățării slabe în restul populației. Cea mai bună modalitate de a preveni cretinismul neonatal este asigurarea unor niveluri adecvate de iod în timpul sarcinii. Acest lucru se poate realiza prin injecții intramusculare cu 1-2 ml de ulei de mac iodat (475-950 mg iod) la femeile aflate la vârsta fertilă la fiecare 3-5 ani, prin administrarea orală de ulei iodat la intervale de 6 luni sau anual la adulți și copii sau prin furnizarea de sare iodată pentru gătit.

Zinc

Zincul este prezent în majoritatea alimentelor de origine vegetală și animală. Este o componentă esențială a multor enzime, inclusiv anhidrază carbonică, alcool dehidrogenază și fosfatază alcalină.

Deficiența acută de zinc a fost raportată la pacienții care primesc nutriție parenterală prelungită fără zinc și provoacă diaree, apatie mentală, dermatită umedă, eczematoidă, în special în jurul gurii și căderea părului. Deficitul cronic de zinc apare în deficiența alimentară, sindroamele de malabsorbție, alcoolismul și ciroza hepatică asociată acesteia. Determină caracteristicile clinice observate în tulburarea congenitală foarte rară cunoscută sub denumirea de acrodermatită enteropată (întârzierea creșterii, căderea părului și diaree cronică). Se crede că deficiența de zinc este responsabilă pentru ca o treime din populația lumii să nu atingă înălțimea optimă. În Orientul Mijlociu, deficiența cronică a fost asociată cu nanism și hipogonadism. În înfometare, deficiența de zinc provoacă atrofie timică, iar suplimentele de zinc pot accelera vindecarea leziunilor cutanate, promovează bunăstarea generală, îmbunătățesc apetitul și reduc morbiditatea asociată stării de subnutriție și pot reduce mortalitatea asociată cu diaree și pneumonie la copii.

Seleniu

Familia de seleno-enzime include glutation peroxidaza, care ajută la prevenirea distrugerii celulelor de către radicalii liberi, și monodeiodinaza, care transformă tiroxina în triiodotironină (p. 738). Solul nord-american are un conținut de seleniu mai mare decât cel european și asiatic, iar dependența din scădere a Europei de alimentele americane importate în ultimele decenii a dus la o scădere a aportului alimentar de seleniu.

Deficitul de seleniu poate provoca hipotiroidism, cardiomiopatie la copii (boala Keshan) si miopatie la adulti. Excesul de seleniu poate provoca boli de inima.

fluor

Fluorul ajută la prevenirea cariilor dentare, deoarece crește rezistența smalțului la atacul acidului. Este o componentă a mineralelor osoase și unele studii au arătat efecte anti-fractură la doze mici, dar aporturile excesive pot compromite structura osoasă.

Dacă alimentarea cu apă locală conține mai mult de 1 parte per milion (ppm) de fluor, incidența cariilor dentare este scăzută. Apele moi de obicei nu conțin fluor, în timp ce apele foarte dure pot conține peste 10 ppm. Beneficiul fluorului este cel mai mare atunci când este luat înainte ca dinții permanenți să erupă, în timp ce smalțul lor este depus. Adăugarea de urme de fluor (la 1 ppm) la rezervele publice de apă este acum o practică răspândită. Otrăvirea cronică cu fluor este observată ocazional acolo unde sursa de apă conține > 10 ppm fluor. Poate apărea și la lucrătorii care manipulează criolitul (fluorura de sodiu de aluminiu), folosit la topirea aluminiului. Otrăvirea cu fluor este descrisă la pagina 223. Stropirea dinților este rezultatul prea multor fluor în copilărie.

Sodiu, potasiu și magneziu

Dietele occidentale sunt bogate în sodiu din cauza clorurii de sodiu (sare) care este adăugată alimentelor procesate. În Marea Britanie, se sugerează ca aportul zilnic de sare să fie menținut cu mult sub 6 g. Rolurile sodiului, potasiului și magneziului, împreună cu stările de boală asociate cu aportul anormal sau metabolismul dezordonat, sunt discutate în Capitolul 16.

Alți nutrienți anorganici esențiali Acestea includ clorura (un contraion la sodiu și potasiu), cobaltul (necesar pentru vitamina B12), sulful (un constituent al metioninei și cisteinei), manganul (necesar sau activează multe enzime) și cromul (necesar pentru acțiunea insulinei). Deficiența de crom se prezintă ca hiperglicemie și a fost raportată la adulți ca o complicație rară a nutriției parenterale prelungite.

Metabolismul cuprului este anormal în boala Wilson (p. 973). Deficiența apare ocazional, dar numai la copiii mici, provocând anemie microcitară hipocromă, neutropenie, întârziere de creștere, rarefacție a scheletului și dermatoză.

Informații suplimentare și mulțumiri

Site-uri web

www.dh.gov.uk/en/Publichealth/Nutrition/index. htm Informații ale Departamentului de Sănătate din Marea Britanie privind compoziția alimentelor și anchetele dietetice.

www.diversalertnetwork.org Sfaturi privind managementul clinic al bolilor de scufundare și servicii de asistență de urgență.

www.hpa.org.uk/radiation Agenția pentru Protecția Sănătății oferă informații și link-uri despre toate formele de radiații pentru pacienți și profesioniști.

www.nice.org.uk Ghid NICE pentru suport nutrițional și obezitate.

www.who.int/nutrition Recomandările OMS și programele de intervenție pentru bolile legate de macronutrienți și micronutrienți.

www.who.int/topics/global_burden_of_disease/en/ Proiectul OMS privind povara globală a bolilor.

Numere de telefon

În Marea Britanie, două organizații oferă consiliere cu privire la gestionarea clinică a bolilor de scufundare și disponibilitatea celei mai apropiate unități de recompresie:

Aberdeen Royal Infirmary +44 (0)845 48 6008 Medic hiperbaric de gardă

Royal Navy +44 (0)7831 151523.

În afara Regatului Unit, contactați Divers Alert Network (DAN; vezi mai sus).

Mulțumiri de cifre

Fig. 5.1 Adaptat de Rao M, Prasad S, Adshead F, et al. Mediul construit și sănătatea. Lancet 2007; 370:1112, dintr-un model original de Whitehead M, Dahlgren G. Ce se poate face cu privire la inegalitățile în sănătate? Lancet 1991; 338:1059-1063.

Fig. 5.8 Dreptul de autor al coroanei. Departamentul de Sănătate în asociere cu Guvernul Galilor, Guvernul Scoțian și Agenția pentru Standarde Alimentare din Irlanda de Nord.

Fig. 5.18B OMS. Raportul unei reuniuni comune OMS/USAID, deficit de vitamina A și xeroftalmie (raport tehnic OMS seria nr. 5 W); 1976.

Fig. 5.19 Karthikeyan K, Thappa DM. Pelagra și piele. Int J Dermatol 2002; 41:476-481.

Fig. 5.20AB Ho V, Prinsloo P, Ombiga J. Anemia persistentă datorată scorbutului. Jurnalul Asociației Medicale din Noua Zeelandă 2007; 120(1262):62. Reproduce cu permisiunea.

RP Hobson

DH Dockrell

Principiile bolilor infecțioase

Infecția este stabilirea de organisme străine, sau „agenți infecțioși”, în sau pe o gazdă umană. Acest lucru poate duce la colonizare, dacă microorganismul există într-un loc anatomic fără a provoca vătămări, sau boală infecțioasă, atunci când interacțiunea dintre gazdă și microorganism (patogen) duce la îmbolnăvire. În practica clinică, termenul „infecție” este adesea folosit în mod interschimbabil cu „boală infecțioasă”. Majoritatea agenților patogeni sunt microorganisme, deși unii sunt organisme multicelulare.

Interacțiunea gazdă-patogen este dinamică și complexă. Deși rareori este în interesul microorganismului să omoare gazda (pe care se bazează pentru nutriție și protecție), manifestările bolii pot ajuta la diseminarea acesteia (de exemplu, diaree, strănut). În schimb, este în interesul gazdei să ucidă microorganismele care pot provoca boli, păstrând în același timp organismele colonizatoare, ceea ce poate fi benefic.

Bolile transmisibile sunt cauzate de organisme transmise între gazde, în timp ce bolile endogene sunt cauzate de organisme care deja colonizează gazda. Infecția încrucișată cu organisme colonizatoare (de exemplu, Staphylococcus aureus rezistent la meticilină, MRSA) este atât transmisibilă, cât și endogenă. Infecțiile oportuniste pot fi transmisibile sau endogene și apar numai la indivizii cu apărare afectată a gazdei. Lanțul de infecție (Fig. 6.1) descrie șase elemente esențiale pentru transmiterea bolilor transmisibile.

În ciuda progreselor dramatice în materie de igienă, imunizare și terapia antimicrobiană, bolile infecțioase sunt încă un

cauza majoră a bolii la nivel mondial. Provocări cheie rămân în abordarea infecției în țările sărace resurse și în apariția de noi agenți infecțioși și microorganisme rezistente la antimicrobiene. Acest capitol descrie principiile biologice și epidemiologice ale bolilor infecțioase și abordarea generală a prevenirii, diagnosticării și tratamentului acestora. Bolile infecțioase specifice sunt descrise în capitolele 13-15 și multe dintre capitolele bazate pe organe.

AGENȚI INFECȚIOȘI

Conceptul de agent infecțios a fost stabilit de Robert Koch în secolul al XIX-lea (caseta 6.1). Deși îndeplinirea „postulatelor lui Koch” a devenit standardul pentru definirea unui agent infecțios, acestea nu se aplică organismelor necultivabile (de exemplu, Mycobacterium leprae, Tropheryma whipplei) sau membrilor florei umane normale (de exemplu, Escherichia coli, Candida spp.). Următoarele grupuri de agenți infecțioși sunt acum recunoscute.

Prionii

Prionii sunt unici printre agenții infecțioși prin faptul că sunt lipsiți de orice acid nucleic. Ele par a fi transmise prin achiziția unei proteine normale de mamifer (proteina prion, PrPC) care se află într-o conformație anormală (PrPSC, care conține un exces de proteină beta-sheet); proteina anormală inhibă proteazomul 26S, care poate degrada proteinele pliate greșit, ducând la acumularea proteinei PrPSC configurate anormal în loc de PrPC normală. Rezultatul este acumularea de proteine care formează amiloid în sistemul nervos central, provocând o encefalopatie spongiformă transmisibilă (vezi Caseta 13.40, p. 329 și p. 1211).

Viruși

Virușii sunt incapabili de replicare independentă, subminând în schimb procesele celulare ale gazdei pentru a asigura sinteza acizilor nucleici și proteinelor lor. Un virus care infectează o bacterie este un bacteriofag (fag). Virușii conțin material genetic (genom), care poate fi ADN sau ARN monocatenar sau dublu. Retrovirusurile își transcriu ARN-ul în ADN prin transcripție inversă. Un înveliș proteic unic din punct de vedere antigenic (capsidă) cuprinde genomul, formând împreună nucleocapsidul. În mulți viruși, nucleocapsidul este ambalat într-un plic lipidic. Virușii înveliți sunt mai puțin capabili să supraviețuiască în mediul înconjurător și sunt răspândiți pe căi respiratorii, sexuale sau transmise prin sânge, inclusiv pe baza de artropode.

6.1 Definiția unui agent infecțios - postulatele lui Koch

Același organism trebuie să fie prezent în fiecare caz de boală

Organismul trebuie izolat de gazda bolnavă și crescut în cultură pură

Izolatul trebuie să provoace boala, atunci când este inoculat la un animal sănătos, susceptibil

Organismul trebuie reizolat de animalul bolnav, inoculat

6. Eliberare

Particulele complete de virus sunt eliberate prin înmugurirea membranei celulei gazdă (prezentată aici) sau prin dezintegrarea celulei gazdă

1. Adsorbția

Interacțiunea dintre molecula receptorului gazdă și ligandul virusului (determină specificitatea gazdă a virusului)

Sinteză

Acidul nucleic și sinteza proteinelor sunt mediate de enzimele gazdă și/sau virale. Acestea au loc în nucleu sau citoplasmă, în funcție

Neacoperire

Acidul nucleic este eliberat din fagozom (dacă este endocitozat) și/sau capsidă prin procese enzimatice complexe și/sau mediate de receptori

Fig. 6.2 Un ciclu de viață generic al virusului. Componentele ciclului de viață comune majorității virusurilor sunt atașarea și penetrarea celulei gazdă, neacoperirea virusului, sinteza acidului nucleic și proteinelor, asamblarea și eliberarea virusului. Eliberarea virusului se realizează fie prin înmugurire, după cum este ilustrat, fie prin liza membranei celulare. Ciclurile de viață variază între viruși.

transmitere. Virușii neîncapsulați supraviețuiesc mai bine în mediu și se transmit predominant pe căi fecal-orale sau, mai rar, pe căi respiratorii. Un ciclu de viață generic al virusului este prezentat în Figura 6.2.

Procariote: bacterii (inclusiv micobacterii și actinomicete)

Celulele procariote sunt capabile să-și sintetizeze propriile proteine și acizi nucleici și sunt capabile să se reproducă autonom, deși le lipsește un nucleu. Membrana celulară bacteriană este delimitată de un perete celular de peptidoglican, care este gros (20-80 nm) la organismele Gram-pozitive și subțire (5-10 nm) la cele Gram-negative. Peretele celular Gram negativ este înconjurat de o membrană exterioară care conține lipopolizaharide. Plasmidele sunt inele de ADN extra-cromozomial din bacterii, care pot fi transferate între organisme. Bacteriile pot fi încorporate într-o capsulă de polizaharidă, iar bacteriile mobile sunt echipate cu flageli. Deși multe procariote sunt capabile de existență independentă, unele (de exemplu Chlamydia trachomatis, Coxiella burnetii) sunt organisme intracelulare obligatorii. Bacteriile care se reproduc în medii de cultură artificiale sunt clasificate și identificate folosind o serie de caracteristici (caseta 6.2), cu exemple în figurile 6.3 și 6.4.

Eucariote: ciuperci, protozoare și helminți

Eucariotele conțin organele funcționale, inclusiv nuclee, mitocondrii și aparatul Golgi. Eucariotele implicate în infecția umană includ ciuperci, protozoare (eucariote unicelulare cu o membrană celulară flexibilă, p. 353) și helminți (organisme multicelulare complexe, inclusiv nematode, trematode și cestode, p. 369).

Ciupercile există fie ca mucegaiuri (ciuperci filamentoase), fie ca drojdii. Ciupercile dimorfe există în ambele forme, în funcție de condițiile de mediu (vezi Fig. 13.57, p. 382). Membrana plasmatică fungică diferă de membrana celulară umană prin faptul că conține sterol, ergosterol. Ciupercile au un perete celular format din polizaharide, chitină și manoproteine. La majoritatea ciupercilor, principala componentă structurală a peretelui celular este Ş-1,3-D-glucan, un polimer de glucoză.

Protozoarele și helminții sunt adesea denumiți paraziți. Mulți paraziți au cicluri de viață complexe în mai multe etape, care implică gazde animale și/sau plante în plus față de oameni.

Bacili Gram pozitivi

Clostridium spp. (afisat aici)

Corynebacterium spp.

Bacillus spp.

Coci gram-pozitivi în clustere

• Stafilococi

Coci gram-pozitivi în lanțuri

• Streptococi

Coci gram-negativi

Neisseria spp.

(afisat aici)

Moraxella spp.

bacili Gram negativi

Enterobacteriaceae (arată aici)

Serratia spp.

Acinetobacter spp.

Bacteroides spp.

Fig. 6.3 Apariția filmului gram al bacteriilor la microscopie cu lumină (x100).

Cum sunt identificate bacteriile

Reacția colorării Gram (vezi Fig. 6.3)

Gram pozitiv (strat gros de peptidoglican), Gram negativ (peptidoglican subțire) sau necolorabil

Morfologie microscopică

Coci (celule rotunde) sau bacili (celule alungite)

Prezența sau absența capsulei

Asocierea celulară

Asociat în grupuri, lanțuri sau perechi

Caracteristici coloniale

Dimensiunea, forma sau culoarea coloniei

Efectul asupra mediilor de cultură (de exemplu ^-hemoliza agarului cu sânge în streptococii hemolitici; vezi Fig. 6.4)

Cerințe atmosferice

Strict aerob (necesită O2), strict anaerob (necesită absența O2), aerob facultativ (crește cu sau fără O2) sau micro-aerofil (necesită O2 redus)

Reacții biochimice

Exprimarea enzimelor (oxidază, catalază, coagulază)

Capacitatea de a fermenta sau hidroliza diferite substraturi biochimice

Motilitatea

Motile sau nemotile

Susceptibilitate la antibiotice

Identifică organisme cu sensibilitate invariabilă (de exemplu la optochin la Streptococcus pneumoniae sau metronidazol la anaerobii obligatorii)

Desorbție/ionizare cu laser asistată de matrice - spectrometrie de masă în timpul zborului (MALDI-TOF-MS)

O tehnică rapidă care identifică bacteriile și unele ciuperci din compoziția lor moleculară specifică

Secvențierea ADN-ului ribozomilor bacterieni 16s

Un test foarte specific pentru identificarea definitivă a organismelor în cultură pură și în probe din locuri în mod normal sterile

FLORA NORMALĂ

Fiecare om găzduiește aproximativ 1013-1014 microorganisme colonizatoare, care constituie flora normală. Flora rezidentă este capabilă să supraviețuiască și să se reproducă la un loc al corpului, în timp ce flora tranzitorie este prezentă doar pentru perioade scurte.

Cunoașterea locurilor corporale nesterile și a florei lor normale este necesară pentru a interpreta rezultatele culturii (Fig. 6.5).

Relația dintre gazda umană și flora normală este simbiotică, ceea ce înseamnă că organismele sunt în strânsă apropiere și fie reciprocă (ambele organisme beneficiază), fie comensală (un organism beneficiază în timp ce celălalt nu aduce nici beneficii, nici rău). Microbiomul este povara totală a microorganismelor, a genelor lor și a interacțiunilor cu mediul; microbiomul uman este recunoscut din ce în ce mai mult ca exercitând o influență profundă asupra sănătății și bolilor umane.

Menținerea florei normale este benefică pentru sănătate. De exemplu, bacteriile din tractul gastrointestinal inferior sintetizează și excretă vitamine (de exemplu, vitaminele K și B12); colonizarea cu flora normală conferă „rezistență la colonizare” la infecția cu organisme patogene prin modificarea mediului local (de exemplu, scăderea pH-ului), producerea de

agenți antibacterieni (de exemplu, bacteriocine, acizi grași și deșeuri metabolice) și inducerea de anticorpi gazdă care reacţionează încrucişat cu organismele patogene.

În schimb, locurile corporale în mod normal sterile trebuie menținute sterile. Scara rulantă mucociliară transportă materialul de mediu depus în căile respiratorii către nazofaringe. Sfincterul uretral împiedică fluxul de la uretra nesterilă către vezica sterilă. Bariere fizice, inclusiv piele, mucoasa gastrointestinală

Cavitatea bucală

Streptococi Viridans

Bacili Gram pozitivi anaerobi (inclusiv Actinomyces spp.) Bacili Gram negativi anaerobi

Prevotella spp.

Fusobacterium spp.

Candida spp.

Piele

Stafilococi coagulazo negativi Stafilococi. aureus

Corynebacterium spp. Propionibacterium spp.

Malassezia spp.

Mâinile

Rezident: ca pentru piele

Tranzitorie: flora cutanată (inclusiv rezistentă la meticilină și alte Staph. aureus), flora intestinală (inclusiv Clostridium difficile,

Candida spp. și Enterobacteriaceae)

vagin

Lactobacillus spp.

Stafilococ. aureus Candida spp. Enterobacteriaceae

Perineu

Cât despre piele

Cât despre intestinul gros

Fig. 6.5 Situri umane nesterile și flora normală în stare de sănătate.

tractului și mucoaselor, mențin sterilitatea fluxului sanguin, cavitățile peritoneale și pleurale, camerele ochiului, țesutul subcutanat și așa mai departe.

Flora normală contribuie la boala endogene fie prin creșterea excesivă la locul „normal” (creștere excesivă), fie prin translocarea într-un loc steril. Creșterea excesivă este exemplificată de sindromul „bucului oarb” (p. 882), carii dentare și afte vaginale, în care factorii externi favorizează creșterea excesivă a componentelor specifice ale florei normale. Translocarea rezultă din răspândirea de-a lungul unei suprafețe sau pătrunderea unei bariere închise: de exemplu, în infecțiile tractului urinar cauzate de flora perineală/enterica și în infecțiile locului chirurgical, în special a materialelor protetice, cauzate de flora pielii, cum ar fi stafilococii. Flora normală contribuie, de asemenea, la apariția bolii prin infecție încrucișată, în care organismele care colonizează un individ provoacă boli atunci când sunt transferate la un alt individ, mai susceptibil.

INTERACȚIUNI GAZDĂ-PATOGEN

Patogenitatea este capacitatea unui organism de a provoca boli, iar virulența este măsura în care un agent patogen este capabil să provoace boală. Agenții patogeni produc

Interacțiuni gazdă-patogen

Nares

Stafilococ. aureus

Stafilococi coagulazo negativi

Faringe

Haemophilus spp.

Moraxella catarrhalis

Neisseria spp. (inclusiv N. meningitidis)

Stafilococ. aureus

Strep. pneumoniae

Strep. pyogenes (grupa A)

Streptococi Viridans

Intestinul subtire

În distanță, numărul de bacterii din intestinul gros crește progresiv

Candida spp.

Intestinul gros

Enterobacteriaceae

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Enterobacter spp.

Proteus spp.

Enterococi

E. faecalis

E. faecium

Streptococi din grupul Milleri

Strep. anginos

Strep. intermediar

Strep. constellatus

Bacili Gram pozitivi anaerobi

Clostridium spp.

Bacili Gram negativi anaerobi

Bacteroides spp.

Prevotella spp.

Candida spp.

proteine și alți factori, numiți factori de virulență, care interacționează cu celulele gazdă pentru a contribui la apariția bolii.

Agenții patogeni primari provoacă boli într-o proporție de indivizi la care sunt expuși, indiferent de starea lor imunologică.

Agentii patogeni oportunisti cauzeaza boala numai la indivizii a caror apararea gazdei este compromisa; de exemplu, prin susceptibilitate genetică sau boală sau terapie imunosupresoare.

Caracteristicile agenților patogeni de succes

Agentii patogeni de succes au o serie de atribute. Ei concurează cu celulele gazdă și cu flora de colonizare prin diverse metode, inclusiv sechestrarea nutrienților, utilizarea căilor metabolice neutilizate de bacteriile concurente și producția de bacteriocine (mici peptide/proteine antimicrobiene care ucid bacteriile strâns înrudite). Motilitatea permite agenților patogeni să ajungă la locul lor de infecție, adesea în locuri sterile la care bacteriile colonizatoare nu ajung, cum ar fi căile respiratorii distale. Multe microorganisme, inclusiv viruși, folosesc „adezine" pentru a se atașa de celulele gazdă de la locul infecției. Alți agenți patogeni pot invada prin țesuturi.

Agenții patogeni pot produce toxine, molecule microbiene care provoacă efecte adverse asupra celulelor gazdă, fie la locul infecției, fie de la distanță urmând transportul prin fluxul sanguin. Endotoxina este domeniul lipidic A al lipopolizaharidei bacteriene Gram negative ale membranei exterioare. Este eliberat atunci când celulele bacteriene sunt deteriorate și are efecte inflamatorii generalizate. Exotoxinele sunt proteine eliberate de bacteriile vii, care au adesea efecte specifice asupra organelor țintă (caseta 6.3).

Agentii patogeni intracelulari, inclusiv virusurile, bacteriile (de ex. Salmonella spp., Listeria monocytogenes si Mycobacterium tuberculosis), parazitii (ex. Leishmania spp.) si ciupercile (de ex. Histoplasma capsulatum), sunt capabili sa supravietuiasca in medii intracelulare, inclusiv dupa fagocitoza de catre macrofage.

Bacteriile patogene exprimă diferite rețele de gene, în funcție de stresul mediului (pH, înfometarea de fier, înfometarea de O2 și așa mai departe) și de localizarea anatomică. În sensul de cvorum, bacteriile comunică între ele pentru a-și adapta replicarea sau metabolismul în funcție de densitatea populației locale. Bacteriile și ciupercile pot răspunde la prezența unei suprafețe artificiale (de exemplu, dispozitivul protetic, cateterul venos) prin formarea unui biofilm, care este o populație de organisme încapsulate într-o matrice de molecule extracelulare. Organismele asociate biofilmului sunt foarte rezistente la agenții antimicrobieni.

Diversitatea genetică sporește capacitatea patogenă a bacteriilor. Unele gene ale factorilor de virulență se găsesc pe plasmide sau în fagi și sunt schimbate între diferite tulpini sau specii. Capacitatea de a dobândi gene din grupul de gene al tuturor tulpinilor speciei („supragenomul bacterian") crește diversitatea și potențialul de patogenitate. Virușii își exploatează reproducerea rapidă și potențialul de a schimba acid nucleic cu celulele gazdă pentru a spori diversitatea. Odată ce o tulpină dobândește o combinație deosebit de eficientă de gene de virulență, poate deveni o tulpină epidemică, reprezentând un subset mare de infecții într-o anumită regiune. Acest fenomen este cauza pandemiei de gripă.

Răspunsul gazdei

Răspunsurile imune și inflamatorii înnăscute și adaptive pe care oamenii le folosesc pentru a controla flora normală și a răspunde la agenți patogeni sunt analizate în Capitolul 4.

Patogenia bolilor infecțioase

Manifestările dăunătoare ale infecției sunt determinate de o combinație a factorilor de virulență ai organismului și a răspunsului gazdei la infecție. În ciuda beneficiilor evidente ale unui răspuns intact al gazdei, un răspuns excesiv nu este de dorit. Citokinele și factorii antimicrobieni contribuie la afectarea țesuturilor la locul infecției, iar un răspuns inflamator excesiv poate duce la hipotensiune arterială și disfuncție de organ (p. 82). Contribuția răspunsului imun la manifestările bolii este exemplificată de sindromul inflamator de reconstituire imună (IRIS). Acest lucru se observă, de exemplu, în infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV), neutropenia post-transplant sau tuberculoza (care determină suprimarea funcției celulelor T): are loc o agravare paradoxală a stării clinice pe măsură ce disfuncția imună este corectată, cauzată de un răspuns inflamator exuberant, dar dereglat.

Răspunsul febril

Termoregularea (p. 103) este alterată în bolile infecțioase. Pirogenii microbieni sau pirogenii endogeni eliberați în timpul necrozei tisulare stimulează celulele specializate, cum ar fi monocitele/macrofagele, să elibereze citokine, inclusiv interleukina (IL)-lp, factorul de necroză tumorală-alfa (TNF)-a, IL-6 și interferonul (IFN)-y. Receptorii de citokine din regiunea pre-optică a hipotalamusului anterior activează fosfolipaza A, eliberând acidul arahidonic ca substrat pentru calea ciclo-oxigenazei și producând prostaglandina E2 (PGE2), care, la rândul său, modifică capacitatea de răspuns a neuronilor termosensibili din centrul termoreglator. Rigoarele apar atunci când organismul încearcă în mod necorespunzător să „reseteze” temperatura centrală la un nivel mai înalt prin stimularea activității mușchilor scheletici și tremurături.

Rolul răspunsului febril ca mecanism de apărare necesită studii suplimentare, dar există date care susțin ipoteza că temperatura corporală crescută interferează cu replicarea și/sau virulența agenților patogeni.

INVESTIGAREA INFECȚIEI

Pacienții la care se ia în considerare un diagnostic de boală infecțioasă sunt investigați cu teste nespecifice care reflectă răspunsurile imune înnăscute și fază acută (p. 82) și teste specifice, care detectează fie un microorganism, fie răspunsul gazdei la organism (Caseta 6.4). Eșantionarea atentă crește probabilitatea diagnosticului (caseta 6.5). Rezultatele culturii trebuie interpretate în contextul florei normale de la locul prelevat (vezi Fig. 6.5). Măsura în care rezultatul unui test microbiologic susține sau exclude un anumit diagnostic depinde de performanța sa statistică (de exemplu, sensibilitate, specificitate, valoare predictivă pozitivă și negativă, p. 5). Sensibilitatea și specificitatea variază în funcție de timpul dintre infecție și testare, iar valorile predictive pozitive și negative depind de prevalența afecțiunii în populația testată. Complexitatea interpretării testelor este ilustrată în Figura 6.7 (p. 141), care arată „ferestrele de oportunitate” oferite de diferite metode de

testare. Având în vedere această complexitate, comunicarea eficientă între clinician și microbiolog este vitală pentru a asigura interpretarea corectă a testului.

Markeri nespecifici ai inflamației/infecției

• de exemplu, hemoleucograma completă (FBC), proteina C reactivă plasmatică (CRP), procalcitonina, numărul de celule în urină sau lichidul cefalorahidian (LCR), proteina CSF și glucoză

Detectarea directă a organismelor sau a componentelor organismului

Microscopie

Detectarea componentelor organismului (de exemplu antigen, toxină)

Amplificarea acidului nucleic (de exemplu, reacția în lanț a polimerazei)

Cultura organismelor

• ± Testarea sensibilităţii antimicrobiene

Teste ale răspunsului imun specific al gazdei

Detectarea anticorpilor

Teste de eliberare a interferonului (IGRA)

Detectare directă

Metodele de detectare directă oferă rezultate rapide și pot fi aplicate organismelor care nu pot fi cultivate cu ușurință pe medii de cultură artificiale, cum ar fi Chlamydia spp. De obicei, ele nu oferă informații despre susceptibilitatea antimicrobiană sau gradul în care organismele sunt legate între ele (ceea ce este important în investigarea posibilelor focare), cu excepția cazului în care secvențe specifice de acid nucleic relevante sunt detectate prin reacția în lanț a polimerazei (PCR).

Detectarea organismelor întregi

Organismele întregi sunt detectate prin examinarea fluidelor biologice sau a țesuturilor folosind un microscop.

Microscopia cu câmp luminos (în care proba de testat este interpusă între sursa de lumină și lentila obiectiv) folosește pete pentru a îmbunătăți contrastul vizual între organism și fundalul său. Exemplele includ colorarea Gram a bacteriilor și colorarea Ziehl-Neelsen sau cu auramină

a bacililor rezistenți la acid și la alcool (AAFB) în tuberculoză. În examinarea histopatologică a probelor de țesut, colorațiile multiple sunt utilizate pentru a demonstra nu numai prezența microorganismelor, ci și caracteristicile patologiei bolii.

Microscopia în câmp întunecat (în care lumina este împrăștiată pentru a face organismele să pară strălucitoare pe un fundal întunecat) este utilizată, de exemplu, pentru a examina lichidul șancrului genital în cazul suspectării de sifilis.

Microscopia electronică poate fi utilizată pentru a examina lichidul din scaun și vezicule pentru a detecta virusurile enterice și, respectiv, herpesvirusurile, dar utilizarea sa a fost în mare măsură înlocuită de detectarea acidului nucleic (vezi mai jos).

Detectarea componentelor organismelor

Componentele microorganismelor detectate în scopuri de diagnostic includ acizi nucleici, molecule de perete celular, toxine și alți antigeni. Exemplele utilizate în mod obișnuit includ antigenul Legionella pneumophila serogrup 1 în urină și antigenul polizaharidic criptococic în lichidul cefalorahidian (LCR). Majoritatea metodelor de detectare a antigenului

6.5 Cum se furnizează probe pentru prelevarea microbiologică

Comunicare

Discutați probele care ar putea necesita transmiterea la alt laborator sau procesarea urgentă sau printr-o metodă neobișnuită cu personalul de laborator înainte de colectare

Comunicarea este cea mai importantă cerință pentru o bună prelevare microbiologică. Dacă există îndoieli cu privire la orice aspect al prelevării de probe, este mult mai bine să discutați acest lucru cu personalul de laborator în prealabil decât să riscați întârzierea diagnosticului prin prelevarea sau manipularea probelor inadecvate.

Indicaţie

Depistarea (de exemplu, colectarea urinei „de rutină”, a canulelor intravenoase sau a sputei) în absența dovezilor clinice de infecție este rareori adecvată

Container

Anumite teste (de exemplu, testele de detectare a acidului nucleic și a antigenului) necesită echipament de colectare a probelor proprietar

Colectare

Urmați cu precizie instrucțiunile de colectare a probelor (de exemplu, colectarea corectă a probelor de urină la mijlocul fluxului, terminal și dimineața devreme, decontaminarea pielii înainte de hemocultură etc.) pentru a crește randamentul diagnosticului

Etichetarea

Etichetați containerele de mostre și formularele de solicitare conform politicilor locale, cu identificatori demografici, tipul specimenului și ora/data colectării

Includeți detalii clinice în formularele de solicitare

Identificați probele care prezintă un risc ridicat de infecție (de exemplu, sânge susceptibil să conțină un virus transmis prin sânge) cu o etichetă de pericol

Ambalare

Închideți ermetic recipientele pentru mostre și ambalați în siguranță (de obicei în pungi de plastic sigilate)

Atașați formularele de solicitare la mostre, dar nu în același compartiment (pentru a evita contaminarea, în cazul în care apar scurgeri)

Depozitare si transport

Transportați rapid probele la laboratorul de microbiologie

Dacă este necesară depozitarea înainte de transport, condițiile (de exemplu, refrigerare, incubare, depozitare la temperatura camerei) variază în funcție de tipul de probă

Anunțați laboratorul de primire înainte de sosirea probelor, pentru a asigura procesarea la timp

se bazează pe legarea in vitro a antigenului/anticorpului specific și sunt descrise mai jos (p. 141). Cu toate acestea, pot fi utilizate alte metode, cum ar fi biotestul la șoarece pentru detectarea toxinei Clostridium botulinum sau testul de citotoxicitate a culturii de țesut pentru toxina C. difficile. În boala mediată de toxine, detectarea toxinei poate avea o relevanță mai mare decât identificarea organismului în sine (de exemplu, scaunul C. diffcile toxina).

Teste de amplificare a acidului nucleic (NAAT)

Secvențele specifice de ADN și ARN microbian sunt identificate folosind un primer de acid nucleic care este amplificat exponențial de enzime pentru a genera mai multe copii ale secvenței specifice. Metoda de amplificare cel mai frecvent utilizată este reacția în lanț a polimerazei (PCR; vezi Fig. 3.12, p. 60). PCR cu transcripție inversă (RT) este utilizată pentru a detecta ARN din virușii ARN

(de exemplu, virusul hepatitei C și HIV-1). Utilizarea primerilor și sondelor marcate cu fluorescentă permite detectarea „în timp real” a ADN-ului amplificat; cuantificarea se bazează pe principiul că timpul necesar pentru atingerea pragului de detecție este

proporţional cu numărul iniţial de copii ale secvenţei de acid nucleic ţintă. În PCR multiplex, sunt utilizate mai multe perechi de primeri pentru a permite detectarea mai multor organisme diferite într-un singur test.

Secvenţierea acidului nucleic este, de asemenea, utilizată pentru a atribui microorganisme la tulpini specifice în funcţie de genotipul lor, care poate fi relevant pentru tratament şi/sau prognostic (de exemplu, în infecţia cu hepatita C, p. 954). De asemenea, pot fi detectate gene care sunt relevante pentru patogenitate (cum ar fi genele toxinelor) sau rezistenţa antimicrobiană. De exemplu, detectarea genei mecA este utilizată pentru a detecta MRSA.

NAAT sunt cele mai sensibile metode de detecţie directă şi sunt deosebit de utile atunci când este necesar un diagnostic rapid. Ele sunt utilizate pe scară largă în virologie, unde posibilitatea unor rezultate fals pozitive de la colonizarea sau contaminarea organismelor este îndepărtată şi sunt aplicate pe sânge, probe respiratorii, scaun şi urină. În bacteriologie, PCR este utilizată pentru a examina LCR, sânge, ţesut şi probe genitale, iar PCR multiplex este în curs de dezvoltare pentru utilizare în fecale. PCR este, de asemenea, utilizat din ce în ce mai mult în micologie şi parazitologie.

Cultură

• Cultura in vitro (în medii de cultură artificiale) de bacterii şi ciuperci este utilizată pentru identificarea definitivă, pentru a testa sensibilitatea antimicrobiană şi pentru a subtipa organismul în scopuri epidemiologice.

Cu toate acestea, cultura are limitele ei. Rezultatele nu sunt imediate, chiar şi pentru organismele care sunt uşor de cultivat, iar cultura negativă rareori exclude complet infecţia. Organismele precum Mycobacterium tuberculosis au o creştere în mod inerent lentă, de obicei durează cel puţin 2 săptămâni pentru a fi detectabile, chiar şi în sistemele specializate. Anumite organisme, cum ar fi Mycobacterium leprae şi Tropheryma whipplei, nu pot fi cultivate pe medii artificiale, iar altele (de exemplu Chlamydia spp. şi viruşi) cresc numai în sisteme ex vivo, care sunt lente şi necesită multă muncă.

Hemocultura

Diagnosticul microbiologic rapid este necesar pentru infecţia sângelui (BSI; Fig. 6.6). Pentru a diagnostica BSI, un mediu de cultură lichid este inoculat cu sânge proaspăt extras, transportat la laboratorul de microbiologie şi incubat într-un sistem care îl monitorizează constant pentru produse ale respiraţiei microbiene (în principal CO_2), în general folosind fluorescenţă. Dacă se detectează creşterea, organismele sunt identificate şi se efectuează testarea sensibilităţii. În mod tradiţional, identificarea a fost realizată prin coloraţie Gram şi cultură. Cu toate acestea, MALDI-TOF (vezi Caseta 6.2) este utilizat din ce în ce mai mult,

deoarece este rapid și ieftin și permite identificarea organismelor direct din mediul de hemocultură.

Teste imunologice specifice

Testele imunologice pot fi utilizate pentru a detecta răspunsul gazdei la un microorganism specific și pot permite diagnosticarea infecției cu organisme care sunt greu de detectat prin alte metode sau nu mai sunt prezente în gazdă. Termenul „serologie” descrie testele efectuate pe ser și este folosit pentru a include atât detectarea antigenului, cât și a anticorpilor.

Detectarea anticorpilor

Detectarea anticorpilor specifici organismului se aplică în principal sângelui (Fig. 6.7). Rezultatele sunt exprimate de obicei ca titruri: adică reciproca celei mai mari diluții a serului la care anticorpul este detectabil (de exemplu, detectarea la diluția serului de 1:64 dă un titru de 64). „Seroconversia” este definită fie ca o schimbare de la detecția negativă la detecție pozitivă, fie o creștere de patru ori a titrului între probele de ser acute și cele convalescente. O probă acută se prelevează de obicei în prima săptămână de boală, iar proba de convalescent 2-4 săptămâni mai târziu. Diagnosticul mai precoce poate fi realizat prin detectarea anticorpilor IgM, care sunt produși la începutul infecției (p. 77). O limitare a acestor teste este că producția de anticorpi necesită un sistem imunitar al gazdei complet funcțional, astfel încât pot exista rezultate fals negative la pacienții imunocompromiși. De asemenea, în afară de infecțiile cronice și cu detecția IgM, testele de anticorpi oferă de obicei un diagnostic retrospectiv.

Metodele de detectare a anticorpilor sunt descrise mai jos (metodele de detectare a antigenului sunt, de asemenea, descrise aici, deoarece au o metodologie similară).

Test imunosorbent legat de enzime

Principiile testului imunosorbent legat de enzime (ELISA, EIA) sunt ilustrate în Figura 6.8. Aceste teste se bazează pe legarea unui anticorp cu o enzimă care generează o schimbare de culoare la expunerea la un substrat cromogen. Diverse configurații permit detectarea antigenelor sau a subclaselor specifice de imunoglobuline (de exemplu IgG, IgM, IgA). ELISA poate fi, de asemenea, adaptată pentru a detecta produse PCR, utilizând sondă de hibridizare a oligonucleotidelor imobilizate și diferite sisteme de detectare.

Imunoblot (Western blot)

Proteinele microbiene sunt separate în funcție de greutatea moleculară prin electroforeză pe gel de poliacrilamidă (PAGE) și transferate (pătate) pe o membrană de nitroceluloză, care este incubată cu serul pacientului. Legarea anticorpului specific este detectată cu un

Probă acută Probă convalescentă

Fig. 6.7 Detectarea antigenului, acidului nucleic și anticorpului în bolile infecțioase. Proba acută se prelevează de obicei în prima săptămână de boală, iar proba de convalescent 2-4 săptămâni mai târziu. Limitele de detectare și durata detectabilității variază între teste și boli, deși în majoritatea bolilor imunoglobulina (Ig) M este detectabilă în primele 1-2 săptămâni.

0® 0

Captură anticorpi Anticorp competitiv Sandviș cu anticorp dublu

ELISA detectie ELISA ELISA (pentru detectarea antigenului)

Ab specific subclasei Ig

Ag specific

O Substrat cromogen

Ab specific Ag din organismul cauzator de boli

Fig. 6.8 Detectarea anticorpilor (Ab) și antigenului (Ag) prin test imunosorbent legat de enzime (ELISA). Acesta poate fi configurat în diferite moduri. Un pacient Ab se leagă de Ag specific imobilizat și este detectat prin adăugarea de conjugat anti-imunoglobulină-enzimă și substrat cromogen.

B] Ab pacientul se leagă de Ab specific subclasei Ig imobilizate și este detectat prin adăugarea de Ag specific, urmată de conjugat anticorp-enzimă și substrat cromogen.]C] Ab pacientului și conjugatul anticorp-enzimă se leagă la Ag specific imobilizat. Magnitudinea reacției de schimbare a culorii este invers proporțională cu concentrația Ab pacientului.]D] Ag pacientului se leagă de Ab imobilizat și este detectat prin adăugarea de conjugat anticorp-enzimă și substrat cromogen. În A, conjugatul Ab este specific pentru imunoglobulina umană. În BD, este specific pentru Ag din organismul cauzator de boli.

conjugat enzimă-anti-imunoglobulină similar cu cel utilizat în ELISA, iar specificitatea este confirmată de locația sa pe membrană. Imunoblotting este un test foarte specific, care poate fi utilizat pentru a confirma rezultatele unor teste mai puțin specifice, cum ar fi ELISA.

Teste de imunofluorescență

Testele de imunofluorescență (IFA) sunt foarte specifice. În imunofluorescența indirectă, o probă de ser este incubată cu antigen imobilizat (de exemplu, celule cunoscute a fi infectate cu virus pe o lamă de sticlă) și legarea anticorpilor este detectată folosind o imunoglobulină antiumană marcată cu fluorescent (anticorpul „secundar”). Această metodă poate detecta, de asemenea, organisme în probele clinice (de obicei, țesut sau celule centrifugate) folosind un anticorp specific în locul serului pacientului. În imunofluorescența directă, probele clinice sunt incubate direct cu anticorpi specifici marcați cu fluorescent pentru a detecta antigenul, eliminând necesitatea unui anticorp secundar.

Test de fixare a complementului

Într-un test de fixare a complementului (CFT), serul pacientului este tratat termic pentru a inactiva complementul și se adaugă la antigenul specific. Orice anticorp specific prezent în ser se va complexa cu antigenul. Complementul este apoi adăugat la reacție. Dacă sunt prezenți complexe antigen-anticorp, complementul va fi „fixat” (consumat). Se adaugă eritrocite de oaie, acoperite cu un anticorp antieritrocitar. Gradul de liză a eritrocitelor reflectă complementul rămas și este invers proporțional cu nivelul complexelor antigenanticorpi specifici.

Teste de aglutinare

Atunci când antigenii sunt prezenți pe suprafața particulelor (de exemplu, celule, particule de latex sau microorganisme) și sunt reticulați cu anticorpi, are loc o aglomerare vizibilă (sau „aglutinare”).

• În aglutinarea directă, serul pacientului este adăugat la o suspensie de organisme care exprimă antigenul de testat. De exemplu, în testul Weil-Felix, anticorpii gazdă la diferite specii de rickettsia provoacă aglutinarea bacteriilor Proteus, deoarece reacţionează încrucișat cu antigenele de suprafaţă celulară bacteriană.

În aglutinarea indirectă (pasivă), antigenul specific este atașat la suprafața particulelor purtătoare care se aglutinează atunci când sunt incubate cu mostre de pacient care conţin anticorpi specifici.

În aglutinarea pasivă inversă (un test de detectare a antigenului), particulele purtătoare sunt acoperite cu anticorp, mai degrabă decât cu antigen.

Alte teste

Imunodifuzia implică migrarea anticorpilor și antigenului prin geluri, cu sau fără asistența electroforezei, și formând complexe insolubile acolo unde se întâlnesc. Complexele sunt văzute la colorare ca „benzi de precipitație”. Imunodifuzia este utilizată în diagnosticul micozelor endemice (p. 381) și a unor forme de aspergiloză (p. 697).

Imunocromatografia este utilizată pentru a detecta antigenul. Sistemul constă dintr-o bandă de testare poroasă (de exemplu, o membrană de nitroceluloză), la un capăt al căreia se află anticorpul specific țintă, complexat cu microparticule colorate. Un anticorp specific suplimentar este imobilizat într-o linie îngustă transversală la o anumită distanță de-a lungul benzii. Materialul de testat (de exemplu sânge sau urină) este adăugat la complexele anticorp-particule, care apoi migrează de-a lungul benzii prin acțiune capilară. Dacă acestea sunt complexate cu antigen, ele vor fi imobilizate de anticorpul specific și vizualizate ca o linie transversală de-a lungul benzii. Dacă testul este negativ, complexele anticorp-particule se vor lega de o linie de anticorpi anti-imunoglobulină imobilizați plasat mai departe de-a lungul benzii, care acționează ca un control negativ. Testele imunocromatografice sunt

rapide și relativ ieftine de efectuat și sunt adecvate pentru testarea la punctul de îngrijire, de exemplu pentru HIV 1.

Teste imunologice specifice independente de anticorpi

Testele de eliberare a interferonului gamma (IGRA) sunt folosite din ce în ce mai mult pentru a diagnostica tuberculoza (p. 692). Principiul testului este că limfocitele T ale pacienților infectați cu Mycobacterium tuberculosis (MTB) eliberează IFN-y atunci când sunt expuse la peptide specifice MTB. Absența acestor peptide în vaccinul cu bacil Calmette-Guerin (BCG; vezi Caseta 6.14) are ca rezultat testele IGRA mai specifice pentru diagnosticul infecției tuberculoase decât testul cutanat la tuberculină (p. 692), deoarece acesta din urmă poate fi pozitiv ca urmare a vaccinării anterioare cu BCG.

Testarea sensibilității antimicrobiene

Dacă creșterea microorganismelor în cultură este inhibată prin adăugarea unui agent antimicrobian, organismul este considerat a fi susceptibil. Agenții bacteriostatici provoacă inhibarea reversibilă a creșterii, iar agenții bactericizi provoacă moartea celulelor; termenii fungistatic/fungicid sunt echivalenti pentru agenți antifungici și virustatic/virucid pentru agenți antivirali. Cea mai mică concentrație de agent antimicrobian la care este inhibată creșterea este concentrația minimă inhibitorie (MIC), iar cea mai mică concentrație care provoacă moartea celulelor este concentrația minimă bactericidă (MBC). Dacă MIC este mai mică sau egală cu un prag de breakpoint predeterminat, organismul este considerat susceptibil, iar dacă MIC este mai mare decât punctul de breakpoint, este rezistent.

Punctele de întrerupere sunt determinate pentru fiecare agent antimicrobian dintr-o combinație de date farmacocinetice și clinice. Relația dintre susceptibilitatea antimicrobiană in vitro și răspunsul clinic este complexă, deoarece răspunsul depinde și de starea imună, variabilitatea farmacocinetică (p. 21), comorbiditățile care pot influența farmacocinetica sau farmacodinamia și dozarea antibioticelor, precum și MIC/MBC. Astfel, testarea de susceptibilitate nu garantează succesul terapeutic.

Testarea de sensibilitate se realizează cel mai adesea prin difuzie pe disc (Fig. 6.9). Discurile de hârtie de filtru impregnate cu antibiotic sunt plasate pe o placă de agar care conține bacterii. Antibioticul difuzează prin agar, rezultând un gradient de concentrație centrat pe disc. Bacteriile nu pot crește acolo unde concentrația de antibiotic depășește MIC, care poate fi dedusă, prin urmare, din dimensiunea zonei de inhibiție. Metodele de testare a sensibilității folosind antimicrobiene diluate în medii lichide sunt în general mai precise și reproductibile și sunt utilizate pentru generarea de date epidemiologice.

EPIDEMIOLOGIA INFECȚIEI

Transmisibilitatea bolilor infecțioase înseamnă că, odată ce un clinician a diagnosticat o boală infecțioasă, trebuie luată în considerare expunerea potențială a altor pacienți.

Pacientul poate avea nevoie de tratament izolat sau poate fi necesar să se investigheze un focar de boală în comunitate (cap. 5). Abordarea va fi specifică microorganismului implicat (cap. 13-15), dar principiile sunt prezentate mai jos.

Modele geografice și temporale de infecție

Boală endemică

Boala endemică are o prezență constantă într-o anumită zonă geografică sau populație. Agentul infecțios poate avea un rezervor, un vector sau o gazdă intermediară care este limitat din punct de vedere geografic sau poate avea el însuși cerințe de mediu restrictive (de exemplu, intervalul de temperatură, umiditatea). Populația afectată poate fi izolată geografic sau boala poate fi limitată la populațiile nevaccinate. Factorii care modifică restricția geografică includ:

extinderea unui rezervor animal (de exemplu boala Lyme din reîmpădurire)

evadare vectorială (de exemplu malaria aeroportului)

extinderea intervalului de gazdă (de exemplu, schistosomiaza de la construcția barajului)

migrația umană (de exemplu, coronavirusul sindromului respirator acut sever (SARS))

defecțiunea serviciului de sănătate publică (de exemplu, difterie în zonele nevaccinate)

schimbările climatice.

Boală emergentă și reemergentă

O boală infecțioasă emergentă este una care a apărut recent într-o populație sau este cunoscută de ceva timp, dar este în creștere ca incidență sau rază geografică. Dacă boala a fost cunoscută anterior și s-a crezut că a fost controlată sau eradicată, se consideră că reamerge. Multe boli emergente sunt cauzate de organisme care infectează animalele și au suferit adaptări care le permit să infecteze oamenii. Acest lucru este exemplificat de HIV, despre care se crede că își are originea în primatele superioare din Africa. Modelul geografic al unor infecții recente emergente și reemergente este prezentat în Figura 6.10.

Rezervoare de infecție

Centrele pentru Controlul Bolilor din SUA (CDC) definesc un rezervor de infecție ca „una sau mai multe populații sau medii conectate epidemiologic în care un agent patogen poate fi menținut permanent și din care infecția este transmisă la o populație țintă definită”. Rezervoarele de infecție pot fi umane, animale sau de mediu.

Rezervoare umane

Indivizii colonizați sau cei cu boală infecțioasă clinică pot acționa ca rezervoare, de exemplu pentru Stafilococ. aureus (inclusiv MRSA), care este transportat în naratele a 30-40% dintre oameni și C. difficile. Pentru ca oamenii infectați să acționeze ca rezervoare, infecțiile cauzate trebuie să fie de lungă durată și/sau să nu fie fatale, cel puțin într-o proporție dintre cei afectați, pentru a permite transmiterea ulterioară (de exemplu, tuberculoză, infecții cu transmitere sexuală). Oamenii sunt singurul rezervor pentru unele organisme (de exemplu variola și rujeola).

Rezervoare pentru animale

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definește o zoonoză drept „o boală sau infecție care se transmite în mod natural de la animalele vertebrate la oameni". Animalul infectat poate fi asimptomatic. Agenții zoonotici pot fi transmisi prin oricare dintre căile descrise mai jos. Infecția primară cu zoonoze se poate transmite mai departe între oameni, cauzând boală secundară (de exemplu, febră Q, bruceloză, Ebola).

Rezervoare de mediu

Mulți agenți patogeni infecțioși sunt dobândiți dintr-o sursă de mediu. Cu toate acestea, unele dintre acestea sunt menținute în rezervoare umane sau animale, mediul acționând doar ca un canal pentru infecție.

Transmiterea infecției

Agenții infecțioși se pot transmite prin una sau mai multe dintre următoarele căi:

Calea respiratorie: inhalare.

Calea fecal-oral: ingestia de material infectios provenit din materii fecale.

Infecții cu transmitere sexuală: contact direct între mucoase.

Infecții transmise prin sânge: inoculare directă a sângelui sau a fluidelor corporale infectate.

Contact direct: foarte puține organisme sunt capabile să provoace infecție prin contact direct cu pielea intactă. Majoritatea infecțiilor prin această cale necesită inoculare sau contact cu pielea deteriorată.

Prin intermediul unui vector sau fomit: vectorul/fomitul face o punte între gazda sau rezervorul infectat și gazda neinfectată. Vectorii sunt animați și includ țânțarii în malarie și dengue, purici în ciumă și oameni în MRSA. Fomitele sunt neînsuflețite și includ articole precum mânerele ușilor, robinetele de apă, sondele cu ultrasunete și așa mai departe, care sunt

6.6 Perioade de infectare în bolile infecțioase ale copilăriei1

asociată în special cu infecția asociată asistenței medicale.

Probabilitatea de infecție după transmiterea unui agent infecțios depinde de factorii organismului și de susceptibilitatea gazdei. Numărul de organisme necesare pentru a provoca infecția sau moartea la 50% din populația expusă este denumit ID50 (doză infecțioasă) și, respectiv, DL50 (doză letală). Perioada de incubație este timpul dintre expunerea și dezvoltarea bolii, iar perioada de infectare este perioada de după expunere în care pacientul este infecțios pentru alții. Cunoașterea perioadelor de incubație și a perioadelor de infecțiozitate este importantă în controlul răspândirii bolii, deși pentru multe boli aceste estimări sunt imprecise (casetele 6.6 și 6.7).

6.7 Perioadele de incubație ale infecțiilor importante1

Eliberare deliberată

Eliberarea deliberată de agenți infecțioși cu intenția de a provoca boli este cunoscută sub numele de război biologic sau bioterorism, în funcție de amploare și context. Incidentele de eliberare intenționată au inclus un focar de 750 de persoane de Salmonella typhimurium prin contaminarea salatelor în 1984 (Oregon, SUA) și 22 de cazuri de antrax (cinci fatale) de la trimiterea prin poștă a sporilor de antrax sub formă de pulbere fin (armați) în 2001 (New Jersey, SUA). Bolile cu potențial ridicat de eliberare deliberată includ antraxul, ciuma, tularemia, variola și botulismul (prin eliberare de toxine).

PREVENIREA SI CONTROLUL INFECTIILOR

Prevenirea și controlul infecțiilor (IPC) descrie măsurile aplicate populațiilor cu scopul de a rupe lanțul infecției (vezi Fig. 6.1, p. 134).

6.8 Măsuri utilizate în prevenirea și controlul infecțiilor (IPC)

Instituţional

Manipularea, depozitarea și eliminarea deșeurilor clinice

Reținerea și îndepărtarea în siguranță a sângelui și a fluidelor corporale vărsate

Curățenia mediului și a echipamentului medical

Ventilație specializată (de exemplu, flux laminar, filtrare a aerului, gradienți de presiune controlați)

Sterilizarea si dezinfectarea instrumentelor si echipamentelor

Igiena alimentelor

Managementul spălătoriei

Personalul sanitar

Educaţie

Igiena mâinilor, inclusiv spălarea mâinilor (vezi Fig. 6.12)

Gestionarea și eliminarea obiectelor ascuţite

Utilizarea echipamentului individual de protecție (măști, mănuși sterile și nesterile, halate și șorțuri)

Screening-ul personalului medical pentru boli (de exemplu, tuberculoza, virusul hepatitei B, SARM)

Imunizare și profilaxia post-expunere

Practica clinica

Administrarea antibioticelor (utilizaţi numai atunci când este necesar; evitaţi medicamentele despre care se știe că selectează organisme multirezistente sau predispun la alte infecții)

Tehnica aseptică (vezi Caseta 6.10)

Profilaxia antimicrobiană perioperatorie

Screeningul pacienților pentru colonizare sau infecție (de exemplu MRSA, GRE, CPE)

Răspunsul la infecții

Supraveghere pentru a detecta focarele organismelor alerte (vezi textul) și rezistența la antimicrobiene

Chimioprofilaxia cu antibiotice a persoanelor în contact cu boli infecțioase, dacă este indicată (vezi Caseta 6.19)

Izolare (vezi Caseta 6.9)

Controlul rezervorului

Control vectorial

(CPE = Enterobacteriaceae producătoare de carbapenemază; GRE = enterococi rezistenţi la glicopeptide; MRSA = Staphyloccus aureus rezistent la meticilină)

Infecție dobândită de asistență medicală

Admiterea într-o unitate de asistență medicală din lumea dezvoltată prezintă un risc considerabil de infectare, estimat de Departamentul de Sănătate al Regatului Unit la 6-10%. Factorii care contribuie la infecția dobândită de asistență medicală (HCAI sau infecția nosocomială) sunt prezentați în Figura 6.11. Multe infecții bacteriene nosocomiale sunt cauzate de organisme care sunt rezistente la numeroase antibiotice (bacterii multirezistente), inclusiv Stafilococilina rezistentă la meticilină. aureus (MRSA) (p. 330), Enterobacteriaceae producătoare de Ş-lactamaze (ESBL) cu spectru extins, enterococi rezistenți la glicopeptide (GRE) și Enterobacteriaceae producătoare de carbapenemază (CPE). Alte infecții de îngrijorare deosebită în spitale includ C. difficile (p. 342) și norovirus (p. 327).

Măsurile IPC sunt descrise în Caseta 6.8. Cea mai importantă practică de prevenire a infecțiilor este menținerea unei bune igiene a mâinilor (Fig. 6.12). Decontaminarea sau spălarea mâinilor este obligatorie înainte și după fiecare contact cu pacientul. În cele mai multe cazuri, decontaminarea cu gel alcoolic

Factorul de risc

Utilizarea antibioticelor, în special cu spectru larg

Contact cu personalul medical

Contactul cu alți pacienți

Alimentare cu apă contaminată

Introducerea dispozitivului (material protetic, canule, șunturi etc.)

Curățarea inadecvată a potențialelor fomite (mobilier, facilități comune, echipamente medicale etc.)

Primirea produselor din sânge

Proceduri chirurgicale

Introducerea cateterului urinar

Lucrări de construcții și praf

• Organisme care pot infecta

• Posibilitatea de apariție a organismelor multirezistente, de exemplu Enterobacteriaceae producătoare de MRSA, GRE, ESBL sau carbapenemază

&

Viruși

Bacteriile

Alte

Durata întregii proceduri: 40-60 sec.

Fig. 6.11 Infecții asociate asistenței medicale (HCAI) întâlnite frecvent și factorii care predispun la acestea. (ESBL = p-lactamaze cu spectru extins; GRE = enterococi rezistenți la glicopeptide; MRSA = Staph. aureus rezistent la multidrog; RSV = virus respirator sincițial)

Spălați-vă mâinile numai când sunt vizibil murdare! În caz contrar, folosiți frecare pentru mâini!

f3

Udați mâinile cu apă utilizând Aplicați suficient săpun pentru a acoperi robinetele acţionate cu cotul sau nu toate suprafețele mâinii ating robinetele (dacă este disponibil)

Frecați mâinile palmă la palmă

Palma dreaptă peste dorsul stâng
cu degete întrețesute
și invers

Palmă la palmă cu degetele
întrețesute

palmele opuse cu
degetele împletite

Frecare rotativă a
degetului mare strâns în
palma dreaptă și invers

Frecare rotativă,
înapoi și înainte
cu degetele încleștate ale
mâinii drepte în palma stângă
și invers

Clătiți mâinile cu apă Uscați bine cu un prosop de unică folosință

Dacă s-au folosit robinete acţionate manual
, utilizaţi un prosop pentru
a închide robinetul

... și mâinile tale sunt în siguranță

Fig. 6.12 Spălarea mâinilor. O bună igiena a mâinilor, indiferent dacă este cu săpun/apă sau cu alcool, include zone care sunt adesea omise, cum ar fi vârfurile degetelor, spațiile web, pliurile palmare și dosul mâinilor. Adaptat din ghidul OMS de la www.who.int - vezi p. 164.

este adecvat. Cu toate acestea, spălarea mâinilor (cu apă fierbinte, săpun lichid și uscare completă) este necesară după orice procedură care implică mai mult decât un contact fizic obișnuit sau dacă mâinile sunt vizibil murdare. În situațiile în care prevalența C. difficile este mare (de exemplu, un focar local), decontaminarea cu gel de alcool între contactele cu pacienții este inadecvată, deoarece nu ucide sporii C. difficile, iar mâinile trebuie spălate cu apă și săpun.

Unele infecții necesită măsuri suplimentare pentru a preveni infecțiile încrucișate (caseta 6.9). Pentru a evita infectarea, toate

6.9 Tipuri de precauție de izolare1

Infecții gestionate cu mai multe precauții

Variolă, maimuță, VZV, (varicela sau boală diseminată)4 >

< Pneumonie cu adenovirus >

SARS, febră hemoragică virală2 >

„Recomandări bazate pe ghidul CDC din 2007 pentru precauții de izolare. Poate diferi de recomandările locale sau naționale. 2 Nu este o recomandare CDC. Sub rezerva evaluării riscurilor locale. 40r la orice pacient imunocompromis până la excluderea posibilității de infecție diseminată.

(ESBL = 0-iactamaze cu spectru extins; GRE = enterococi rezistenți la glicopeptide; MRSA = Stafilococi, aureus, RSV = virus respirator sincițial; SARS - sindrom respirator acut sever; VRSA - Stafilococi, aureus, virus varicela zoster rezistent la vancomicină)

Antisepsie cutanată înainte de inserare a

~ 1 catetere venoase centrale

„Pregătirea pielii cu clorhexidină în alcool izopropilic 70% este mai eficientă decât povidonă-iodă sau soluțiile antiseptice apoase în prevenirea infecțiilor cu cateter”.

• Pratt RJ, et al. J Hosp Infect 2007; 65S:S1-S64.

procedurile invazive trebuie efectuate cu o tehnică aseptică strictă (Caseta 6.10).

Focare de infecție

Termenii descriptivi sunt definiți în Caseta 6.11. Confirmarea unui focar de boală infecțioasă necesită de obicei dovezi din tastare (p. 138) că organismele cauzale au caracteristici genotipice identice. Dacă se constată că nu este cazul, se folosește termenul pseudo-focar. Când se suspectează un focar de infecție, se convine asupra unei definiții de caz. Numărul de cazuri care îndeplinesc definiția cazului este apoi evaluat prin identificarea cazurilor, folosind metode care variază de la administrarea chestionarelor la sistemele naționale de raportare. Depistarea cazurilor include de obicei teste microbiologice, cel puțin în stadiile incipiente ale unui focar. Modificările temporale ale cazurilor sunt notate pentru a reprezenta o curbă a focarului și sunt colectate detalii demografice pentru a identifica posibilele surse de infecție. Un studiu de caz de control, în care activitățile recente (expuneri potențiale) ale „cazurilor” afectate sunt comparate cu cele ale „controalelor” neafectate, poate fi întreprins pentru a stabili sursa focarului și se iau măsuri pentru gestionarea focarului și controlul răspândirii acestuia. O bună comunicare între personalul relevant în timpul și după focar este importantă pentru a informa practica în viitoarele focare.

Supravegherea asigură că focarele de boală sunt fie prevenite, fie identificate din timp. În spitale, personalul este informat cu privire la izolarea organismelor de alertă, care au tendința de a provoca focare, și a condițiilor de alertă, care este posibil să fie cauzate de astfel de organisme. Sistemele analoge sunt utilizate la nivel național; multe țări publică liste de organisme și boli, care, dacă sunt detectate (sau suspectate), trebuie raportate autorităților de sănătate publică (boli raportabile sau notificabile). Motivele pentru care o boală trebuie clasificată ca raportabilă sunt prezentate în caseta 6.12.

Principii de igiena alimentara

„Toxiinfecțiile alimentare” (p. 306) pot fi prevenite în mare măsură prin măsuri de igienă alimentară. Principiile principale sunt:

separarea alimentelor negătite (care pot fi contaminate cu microorganisme patogene) de alimentele gătite

evitarea condițiilor care permit creșterea

de bacterii patogene înainte sau după

gătit

distrugerea adecvată a bacteriilor în timpul gătirii.

Depozitarea în siguranță depinde de temperaturile la care bacteriile alimentare sunt inhibate și distruse (Fig. 6.13).

Temperatura minimă de păstrare a alimentelor reîncălzite

Zona de pericol

— potențialul de creștere a bacteriilor

7° Frigider de uz casnic normal
(4°-7°)
Temperatura de păstrare
adecvată

Fig. 6.13 Temperaturi importante (°C) în igiena alimentelor.

6.12 Motive pentru includerea unei boli infecțioase pe o listă regională/națională de boli raportabile*

Imunizare

Imunizarea poate fi pasivă sau activă. Imunizarea pasivă se realizează prin administrarea de anticorpi țintiți împotriva unui anumit agent patogen. Anticorpii se obțin din sânge, așa că

conferă unele dintre riscurile asociate produselor din sânge (p. 1012). Protecția oferită de imunizarea pasivă este imediată, dar de scurtă durată (câteva săptămâni sau luni); este utilizat pentru prevenirea sau atenuarea infecției înainte sau după expunere (caseta 6.13).

Vaccinare

Imunizarea activă se realizează prin vaccinarea cu organisme întregi sau componente ale organismului (Caseta 6.14).

Tipuri de vaccin

Vaccinurile cu celule întregi constau din microorganisme vii sau inactivate (ucise); vaccinurile componente conțin numai componente extrase sau sintetizate ale microorganismelor (de exemplu, polizaharide sau proteine). Vaccinurile vii conțin organisme cu virulență atenuată (redusă), care induc răspunsuri umorale și limfocitelor T (p. 77) și, prin urmare, sunt mai imunogene decât vaccinurile cu celule întregi inactivate. Utilizarea vaccinurilor vii la persoanele imunodeprimate necesită o analiză atentă.

Vaccinurile componente constând numai din polizaharide, cum ar fi vaccinul polizaharidic pneumococic (PPV), sunt activatori slabi ai limfocitelor T și produc un răspuns anticorp de scurtă durată, fără memorie de lungă durată. Conjugarea polizaharidei cu

Indicații pentru profilaxia post-expunere cu imunoglobuline

Imunoglobulină umană normală (imunoglobulină combinată)

Hepatita A (contact nevaccinati)

Rujeolă (dacă copilul expus are boală cardiacă sau pulmonară)

Imunoglobulină specifică umană

Hepatita B (parteneri sexuali, leziuni prin inoculare, sugari născuți din mame infectate)

Tetanus (răni cu risc ridicat sau când starea de imunizare este incompletă sau necunoscută)

Rabia

Varicela (copii și adulți imunodeprimați, femei însărcinate)

Ghid pentru vaccinarea împotriva bolilor infecțioase

Principala contraindicație pentru vaccinurile inactivate este o reacție anafilactică la o doză anterioară sau la o componentă a vaccinului.

Vaccinurile vii nu trebuie administrate în prezența unei infecții acute, femeilor însărcinate sau imunodeprimate, cu excepția cazului în care imunosupresia este ușoară și beneficiile depășesc riscurile.

Dacă sunt necesare două vaccinuri vii, acestea trebuie administrate fie simultan în brațe opuse, fie la 4 săptămâni unul de celălalt.

Vaccinurile vii nu trebuie administrate timp de 3 luni după o injecție cu imunoglobulină umană normală (HNI)

HNI nu trebuie administrat timp de 2 săptămâni după un vaccin viu

Febra fânului, astmul bronșic, eczema, anemia falciformă, terapia topică cu corticosteroizi, terapia cu antibiotice, prematuritatea și bolile cronice de inimă și plămâni, inclusiv tuberculoza, nu sunt contraindicații la vaccinare.

Vaccinuri vii atenuate

Rujeolă, oreion, rubeolă (MMR)

Poliomielita orală (OPV, neutilizată în Marea Britanie)

Tuberculoza (bacilul Calmette-Guerin, BCG)

Vaccinuri cu celule întregi inactivate (omorâte).

Holera • Poliomielita (inactivată

virusul poliomielitei hepatitei A , IPV)

Gripa • Rabie

Vaccinuri componente

Antrax (antigene extrase adsorbite)

Difterie (anatoxina adsorbită)

Hepatita B (Ag HBs recombinat adsorbit)

Haemophilus influenzae tip B (polizaharidă capsulară conjugată)

Virusul papiloma uman (proteine recombinate ale capsidei)

Meningococic, quadrivalent A, C, Y, W135 (polizaharidă capsulară conjugată)

Meningococic, serogrupa C (polizaharidă capsulară conjugată)

Pertussis (antigene extrase adsorbite)

Conjugat pneumococic (PCV; polizaharid capsular conjugat, 13 serotipuri)

Polizaharidă pneumococică (PPV; polizaharidă capsulară purificată, 23 de serotipuri)

Tetanus (anatoxină adsorbită)

Tifoid (polizaharidă capsulară Vi purificată)

o proteină, ca și în vaccinul Haemophilus influenzae tip B (Hib), activează limfocitele T, ceea ce are ca rezultat un răspuns susținut și o memorie imunologică. Toxoizii sunt toxine bacteriene care au fost modificate pentru a reduce toxicitatea, dar pentru a menține antigenitatea. Răspunsul la vaccin poate fi îmbunătățit prin administrarea concomitentă cu adjuvanți ușor proinflamatori, cum ar fi hidroxidul de aluminiu.

Utilizarea vaccinurilor

Vaccinarea poate fi aplicată populațiilor întregi sau subpopulațiilor cu risc specific prin călătorii, ocupații sau alte activități. În cazul vaccinării în inel, populația care înconjoară imediat un caz sau un focar de boală infecțioasă este vaccinată pentru a reduce răspândirea în continuare. Vaccinarea vizează în principal prevenirea bolilor infecțioase. Cu toate acestea, vaccinarea împotriva papilomavirusului uman (HPV) a fost introdusă pentru a preveni cancerul de col uterin și alte tipuri de cancer care complică infecția cu HPV. Ghidurile de vaccinare pentru persoane sunt prezentate în Caseta 6.15.

Vaccinarea are succes odată ce numărul de gazde sensibile dintr-o populație scade sub nivelul necesar pentru a susține transmiterea continuă a organismului țintă (imunitate de turmă). Variola dobândită în mod natural a fost declarată eradicată în întreaga lume în 1980 prin vaccinare în masă. În 1988, OMS a hotărât eradicarea poliomielitei prin vaccinare; numărul de cazuri la nivel mondial a scăzut de atunci de la aproximativ 350 000 pe an la 223 în 2012. Programele de vaccinare recomandate variază de la o țară la alta. Pe lângă programele standard de vaccinare, sunt specificate programe de recuperare pentru persoanele care se alătură programelor de vaccinare mai târziu decât vârsta recomandată.

TRATAMENTUL BOLILOR INFECTIOASE

Componentele cheie ale tratării bolilor infecțioase sunt:

abordarea factorilor predispozanți, de exemplu diabetul

mellitus sau deficit imunitar cunoscut (HIV, neutropenie)

terapie antimicrobiană

terapie adjuvantă, de exemplu îndepărtarea unui cateter permanent (urinar sau vascular), drenajul abcesului sau debridarea unei zone de fasciită necrozantă

tratamentul consecințelor infecției, de exemplu sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS;

p. 184), inflamație și durere.

Pentru bolile transmisibile, tratamentul trebuie să țină cont și de contactele pacientului infectat și poate include activități de prevenire și control al infecțiilor, cum ar fi izolarea, profilaxia antimicrobiană, vaccinarea și urmărirea contactelor.

Principiile terapiei antimicrobiene

Când infecția este diagnosticată, este important să începeți imediat terapia antimicrobiană adecvată. Principiile care stau la baza alegerii agentului(ilor) antimicrobien(i) sunt

Sistemul de organe implicat Infecție endogenă sau exogenă Posibili agenți patogeni

1 Terapie empirică

Pe baza:

Sensibilitatea prevăzută a agenților patogeni probabili

Politicile locale antimicrobiene

Terapie țintită

Pe baza:

Sensibilitatea estimată
a organismelor infectante

Politicile locale antimicrobiene

Rezultate sensibilitatea antimicrobiană

• Sensibilitatea antimicrobiană a organismelor infectante

**Nivelul de
cunoștințe**

despre
organismele infectante

3 Terapia ghidată de sensibilitate

Pe baza:

• Rezultatele testelor de sensibilitate

Fig. 6.14 Etape ale selecției și perfecționării terapiei antimicrobiene: „Start Smart - Then Focus".

discutat mai jos. Procesul de selectare a terapiei antimicrobiene adecvate a fost rezumat în ghidul din Marea Britanie ca „Start Smart - Then Focus" (Fig. 6.14).

Acțiune și spectru antimicrobian

Agenții antimicrobieni ucid microorganismele prin inhibarea, deteriorarea sau distrugerea unei ținte care este o componentă necesară a organismului. Gama sau spectrul de microorganisme care sunt ucise de un anumit agent antimicrobian trebuie luat în considerare în alegerea terapiei. Mecanismele de acțiune ale claselor majore de agenți antibacterieni sunt enumerate în Caseta 6.16 și alegerile adecvate de antibiotice pentru o serie de organisme comune infectante sunt prezentate în Caseta 6.17. În infecțiile severe și/sau pacienții imunocompromiși, se obișnuiește să se utilizeze agenți bactericide în detrimentul agenților bacteriostatici.

Terapia empirică versus terapia țintită

Terapia antimicrobiană empirică este selectată pentru a trata un sindrom clinic (de exemplu, meningita) înainte de a fi pus un diagnostic microbiologic. Terapia țintită vizează agentul (patogenii) cauzal(i) cu sensibilitatea antimicrobiană cunoscută. „Start Smart – Then Focus" descrie principiul utilizării agenților adecvați cu spectru larg în terapia empirică, urmat de agenți cu spectru îngust în terapia țintită. Terapia empirică optimă depinde de locul infecției, de caracteristicile pacientului și de modelele locale de rezistență antimicrobiană. Politicile de antibiotice din spitale sunt utilizate pentru a ghida prescrierea

rațională de antimicrobiene, maximizând eficacitatea, reducând în același timp rezistența și costurile antimicrobiene.

Terapie combinată

Uneori este adecvat să se utilizeze agenți antimicrobieni în combinație:

• pentru a crește eficacitatea (de exemplu, endocardita enterococică, în cazul în care o combinație Ş-lactamă/aminoglicozidă

Ținta și mecanismul de acțiune al agenților antibacterieni obișnuiți

Aminoglicozide, cloramfenicol, macrolide, lincosamide și streptogramine, oxazolidinone (linezolid)

Inhibarea sintezei proteinelor bacteriene prin legarea la subunitățile ribozomilor bacterieni

Tetracicline

Inhibarea sintezei proteinelor prin prevenirea legării ARN de transfer la ribozomi

Beta-lactamine

Inhibarea sintezei peptidoglicanilor peretelui celular prin inhibarea competitivă a transpeptidazelor („proteine de legare a penicilinei")

Lipopeptidă ciclică (daptomicina)

Introducerea cozii lipofile în membrana plasmatică determină depolarizarea și moartea celulelor

Glicopeptide

Inhibarea sintezei peptidoglicanilor din peretele celular prin formarea de complexe cu resturi de D-alanină pe precursorii peptidoglicanilor

Nitroimidazoli

Forma redusă a medicamentului provoacă rupturi ale catenei în ADN

Chinolone

Inhibarea replicării ADN-ului prin legarea de ADN topoizomeraze (ADN girază și topoizomeraza IV), prevenind supraînfășurarea și derularea ADN-ului

Rifamicinele

Inhibarea sintezei ADN prin inhibarea ARN polimerazei dependente de ADN

Sulfonamide și trimetoprim

duce la rezultate mai bune decât un singur Ș-lactamă)

atunci când niciun spectru al unui singur agent nu acoperă toți potențialii agenți patogeni (de exemplu, în infecția polimicrobiană sau tratamentul empiric al sepsisului)

pentru a reduce rezistența antimicrobiană, deoarece organismul ar trebui să dezvolte rezistență la mai mulți agenți simultan (de exemplu chimioterapie antituberculoasă (p. 693), terapia antiretrovială (ART, p. 407)).

Rezistență antimicrobiană

Microorganismele au evoluat în prezența antibioticelor care apar în mod natural și, prin urmare, au dezvoltat mecanisme de rezistență (categorisite în Fig. 6.15) la toate clasele de agenți antimicrobieni (antibioticele și derivații acestora). Rezistența intrinsecă este o proprietate înnăscută a unui microorganism, în timp ce rezistența dobândită apare prin mutația spontană sau transferul orizontal al materialului genetic de la un alt organism într-un fag sau plasmidă. Plasmidele codifică adesea rezistența la mai multe antibiotice. Pentru unii agenți, de exemplu peniciline, apare un grad de rezistență in vivo atunci când încărcătura bacteriană este mare și ținta moleculară pentru antimicrobian este reglată în jos (un „efect de inocul”).

Gena mecA codifică o proteină de legare a penicilinei cu afinitate scăzută, care conferă rezistență la antibioticele Ș-lactamice la stafilococi. Ș-lactamazele cu spectru extins (ESBL) sunt codificate pe plasmide care sunt transferate relativ ușor între bacterii, inclusiv Enterobacteriaceae. Carbapenemazele codificate cu plasmide au fost detectate în tulpini de Klebsiella pneumoniae (de exemplu metalo-Ș-lactamaza 1 din New Delhi, NDM-1). Au fost descrise tulpini de MRSA care prezintă rezistență intermediară la glicopeptide (GISA) prin dezvoltarea unui perete celular relativ impermeabil.

Factorii care promovează rezistența antimicrobiană includ utilizarea inadecvată a antibioticelor (de exemplu, în infecțiile virale), doza inadecvată sau durata tratamentului și utilizarea

Modificarea țintei

Rezistența la P-lactamice în MRSA - proteină alterată de legare a penicilinei

Rezistența la glicopeptide la enterococi - secvența alterată a aminoacizilor peptidoglicanilor

Rezistența la rifampicină la M. tuberculosis - mutația ARN polimerazei

Rezistența la ciprofloxacină la Enterobacteriaceae - mutația ADN-girazei

Rezistența la linezolid la stafilococi și enterococi - metilare ARNr 23S

Fig. 6.15 Exemple de mecanisme de rezistență antimicrobiană. (CAT = cloramfenicol acetiltransferaza; ESBL = p-lactamaze cu spectru extins; GISA = glicopeptidă intermediară Staph. aureus; MRSA = Staph. aureus rezistent la meticilină; NDM-1 = New Delhi metalo-p-lactamase 1).

a antimicrobienelor ca promotori de creștere în agricultură. Cu toate acestea, orice utilizare antimicrobiană exercită o presiune de selecție care favorizează dezvoltarea rezistenței. Terapia antimicrobiană combinată poate reduce apariția rezistenței. Acest lucru este recomandat în tratamentul pacienților infectați cu HIV, care este foarte predispus la mutații spontane (p. 407). În ciuda utilizării terapiei combinate pentru M. tuberculosis, tuberculoza multirezistentă (MDR-TB, rezistentă la izoniazidă și rifampicină) și tuberculoza extrem de rezistentă la medicamente (XDR-TB, rezistentă la izoniazidă și rifampicină, orice fluorochinolonă și cel puțin un agent antituberculos antimicrobian injectabil au fost raportate69 și au fost raportate în incidență (3) în creștere la nivel mondial.

Termenul de eră post-antibiotică a fost inventat pentru a descrie un viitor în care dobândirea rezistenței de către bacterii va fi fost atât de extinsă încât terapia cu antibiotice va fi inutilă. Un scenariu mai realist, care se experimentează în prezent, este o progresie treptată, dar inexorabilă a rezistenței, care necesită utilizarea de antimicrobiene din ce în ce mai toxice și mai scumpe.

Durata terapiei

Durata tratamentului reflectă severitatea infecției și accesibilitatea locului infectat la agenții antimicrobieni. Pentru majoritatea infecțiilor, există dovezi limitate disponibile pentru a susține o anumită durată a tratamentului (Caseta 6.18). În funcție de indicație, terapia intravenoasă inițială poate fi trecută pe cea orală după ce febra s-a calmat timp de aproximativ 48 de ore. În absența unor îndrumări specifice, terapia antimicrobiană trebuie oprită atunci când nu mai există nicio dovadă clinică de infecție.

Profilaxia antimicrobiană

Profilaxia primară este utilizată atunci când există un risc de infecție în urma unei proceduri sau a unei expuneri (caseta 6.19). Ar trebui să fie de scurtă durată, cu efecte adverse minime și poate fi combinată cu imunizarea pasivă (vezi Caseta 6.13). Profilaxia secundară este utilizată la pacienții care au fost tratați cu succes pentru o infecție, dar care rămân predispuși la aceasta. Se utilizează la pacienții cu hemo-oncologie în contextul infecției fungice și la persoanele HIVpozitive cu o infecție oportunistă care nu răspund la terapia antiretrovială.

Farmacocinetica si farmacodinamica

Farmacocinetica agenților antimicrobieni determină dacă se obțin concentrații adecvate la locurile de infecție. Pacienții septici au adesea o absorbție gastrointestinală slabă, așa că calea inițială preferată de terapie este intravenoasă. Cunoașterea concentrațiilor anticipate de medicamente antimicrobiene la locurile de infecție este esențială. De exemplu, atingerea unui nivel „terapeutic" al gentamicinei în sânge este de puțină utilizare practică în tratarea meningitei, deoarece penetrarea medicamentului în LCR este slabă. Cunoașterea căilor de eliminare a antimicrobienelor este, de asemenea, esențială; de exemplu, infecția tractului urinar este tratată în mod ideal cu un medicament care este excretat nemodificat în urină.

Farmacodinamica descrie relația dintre concentrația antimicrobiană și microbiană

6.18 Durata terapiei antimicrobiene pentru unele infecții comune*

Fig. 6.16 Farmacodinamica antimicrobiană. Curba reprezintă concentrațiile medicamentului după o singură doză de agent antimicrobian.

Factorii care determină distrugerea microbiană sunt raportul Cmax: MIC (ucidere dependentă de concentrație), timpul peste MIC (ucidere dependentă de timp) și raportul AUC: MIC.

6.19 Recomandări pentru profilaxia antimicrobiană la adulți*

ucidere. Pentru mulți agenți, efectul antimicrobian poate fi clasificat ca dependent de concentrație sau dependent de timp. Concentrația de antimicrobian atinsă după o singură doză este ilustrată în Figura 6.16. Concentrația maximă atinsă este Cmax, iar măsura expunerii globale este aria de sub curbă (ASC). Eficacitatea agenților antimicrobieni a căror ucidere este dependentă de concentrație (de exemplu aminoglicozide) crește odată cu cantitatea cu care Cmax depășește concentrația minimă inhibitorie (raport Cmax: MIC). Din acest motiv, a devenit obișnuit să se administreze aminoglicozide (de exemplu gentamicina) rar la doze mari (de exemplu 7 mg/kg) mai degrabă decât frecvent la doze mici. Acest lucru are avantajul suplimentar de a minimiza toxicitatea prin reducerea probabilității acumulării medicamentului. În schimb, antibioticele Ș-lactamice, macrolidele și clindamicina prezintă o ucidere dependentă de timp, iar eficacitatea lor depinde de Cmax.

Cloramfenicol: sindromul „bebelușului gri" neonatal - colaps, hipotensiune arterială și cianoză

Fluconazol: teratogen în doze mari

Chinolone: artropatie în studiile pe animale

Sulfonamide: hemoliză neonatală și metaemoglobinemie

Tetracicline, glicilcicline: anomalii ale scheletului la animalele din primul trimestru; decolorarea dentară fetală și hepatotoxicitatea maternă cu doze mari parenterale în al 2-lea sau al 3-lea trimestru

Trimetoprim: teratogen în primul trimestru

Relativ contraindicat

Aminoglicozide: leziuni potențiale ale nervilor auditivi și vestibulari fetali în al 2-lea și al 3-lea trimestru

Metronidazol: se recomandă evitarea dozelor mari2

Nu se știe că este dăunător; utilizați numai atunci când este necesar

Aciclovir

Cefalosporine

Claritromicină

Clindamicina

Eritromicina

1Date extrase de la Comitetul mixt de formulare. Formularul național britanic (online). Londra: BMJ Group and Pharmaceutical Press;

(www.medicinescomplete.com) [accesat la 16 martie 2013].

Risc teoretic de teratogenitate, care nu este susținut de dovezile clinice disponibile.

Probleme cu terapia antimicrobiană la bătrânețe

Infecția cu Clostridium difficile: toate antibioticele predispun într-o oarecare măsură, dar mai ales cefalosporinele de a doua și a treia generație și co-amoxiclavul.

Reacții de hipersensibilitate: creșterea incidenței datorită expunerii anterioare crescute.

Insuficiență renală: poate fi semnificativă la bătrânețe, în ciuda nivelurilor „normale" ale creatininei (p. 467).

Nefrotoxicitate: mai probabil, de exemplu cefalosporine de prima generație, aminoglicozide.

Acumularea de antibiotice Ș-lactamice: poate duce la mioclon, convulsii sau comă.

Producția redusă de acid gastric: pH-ul gastric este mai mare, ceea ce determină absorbția crescută a penicilinei.

Metabolizare hepatică redusă: duce la un risc mai mare de hepatotoxicitate legată de izoniazidă.

Chinolone: asociate cu confuzie și pot crește riscul de convulsii.

depășirea MIC pentru un anumit timp (care este diferit pentru fiecare clasă de agent). Acest lucru se reflectă în intervalul de dozare a benzilpenicilinei, care se administrează de obicei la fiecare 4 ore în infecții severe (de exemplu, meningita meningococică) și poate fi administrată prin perfuzie continuă. Pentru alți agenți antimicrobieni, relațiile farmacodinamice sunt mai complexe și adesea mai puțin înțelese. Cu unii agenți, inhibarea bacteriană persistă după expunerea la antimicrobian (efecte post-antibiotice și post-antibiotice sub-MIC).

Monitorizarea medicamentelor terapeutice

Monitorizarea medicamentelor terapeutice este utilizată pentru a confirma că nivelurile agenților antimicrobieni cu un indice terapeutic scăzut (de exemplu aminoglicozide) nu sunt excesive și că nivelurile agenților cu variabilitate farmacocinetică marcată (de exemplu vancomicină) sunt adecvate. Recomandările specifice pentru monitorizare depind de circumstanțele clinice individuale; de exemplu, se recomandă diferite niveluri de gentamicină înainte și după doză, în funcție de utilizarea în doze tradiționale divizate, o dată pe zi sau pentru sinergie în endocardită (p. 625).

Antibiotice beta-lactamice

Aceste antibiotice au o structură de inel Ș-lactamic (Fig. 6.17) și exercită o acțiune bactericidă prin inhibarea enzimelor implicate în sinteza peretelui celular (proteine de legare a penicilinei, PBP). Ele sunt clasificate în Caseta 6.22.

Farmacocinetica

Niveluri bune de medicament sunt atinse în plămâni, rinichi, oase, mușchi și ficat și în lichidele pleurale, sinoviale, pericardice și peritoneale.

Nivelurile LCR sunt scăzute, cu excepția prezenței inflamației.

Activitatea nu este inhibată în abces (de exemplu, prin pH și PO2 scăzute, proteine sau neutrofile ridicate).

Beta-lactamele sunt supuse unui „efect de inocul”

- activitatea este redusă în prezența unei sarcini ridicate a organismului (expresia PBP este reglată în jos de densitatea mare a organismului).

În general sigur în timpul sarcinii (cu excepția imipenemului/cilastatinului).

Efecte adverse

Alergia generalizată la penicilină apare în 0,7-10% din cazuri și anafilaxia în 0,004-0,015%. O mare parte a pacienților cu mononucleoză infecțioasă dezvoltă o erupție cutanată dacă li se administrează aminopeniciline; acest lucru nu implică o alergie de durată. Relația dintre alergia la penicilină și alergia la cefalosporine depinde de cefalosporina specifică utilizată. Deși există o reactivitate încrucișată semnificativă cu cefalosporinele din prima generație, reactivitatea încrucișată cu cefalosporinele din a doua și a treia generație este mai puțin frecventă. Cu toate acestea, se recomandă evitarea cefalosporinelor la pacienții care au o alergie la penicilină de tip 1 (p. 89). Reactivitatea încrucișată între penicilină și carbapeneme este rară (aproximativ 1%

Antibiotice beta-lactamice

Penicilinele

Peniciline naturale: benzilpenicilina, fenoximetilpenicilina

Peniciline rezistente la penicilinază: meticilină, flucloxacilină, nafcilină, oxacilină

Aminopeniciline: ampicilină, amoxicilină

Carboxi- și ureido-peniciline: ticarcilină, piperacilină

Cefalosporine

Vezi Caseta 6.23

Monobactamii

Aztreonam

Carbapeneme

Imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem

NH

\/CH3

O

CH3

Benzilpenicilina

HO

'O

OH

CH

O

Aztreonam

H2N

CH3

HN

Cefuroxima

H2N

H3C

HO

CH

HO

Meropenem

OH

CH3 CH3

HN

Ceftazidimă

O

OH

H3C

CH3

NH2

N

inel P-lactamic

Fig. 6.17 Antibiotice beta-lactamice. Cu excepția aztreonamului (monobactam), antibioticele p-lactamice au nuclee biciclice. Acest lucru poate explica absența reacțiilor încrucișate la aztreonam la pacienții alergici la penicilină. Cu toate acestea, aztreonamul și ceftazidima au catene laterale identice, astfel încât pacienții cu o alergie specifică la ceftazidimă nu trebuie să li se administreze aztreonam.

prin testarea pielii). Deși se recomandă evitarea carbapenemelor la pacienții alergici la penicilină, aceste medicamente pot fi administrate dacă nu există alternative adecvate și sunt disponibile facilități de resuscitare adecvate.

Tulburările gastrointestinale și diareea sunt frecvente, iar o hepatită ușoară reversibilă este recunoscută cu multe P-lactamine. De asemenea, sunt recunoscute leucopenia,

trombocitopenia și deficiențele de coagulare și nefrita interstițială și potențarea leziunilor renale mediate de aminoglicozide (p. 502). Au fost raportate convulsii și encefalopatie, în special la doze mari în prezența insuficienței renale. Tromboflebita apare la până la 5% dintre pacienții cărora li se administrează P-lactamine parenterale.

Interacțiuni medicamentoase

Sinergismul apare în combinație cu aminoglicozide. Ampicilina scade efectul biologic al contraceptivelor orale și întreaga clasă este afectată semnificativ de administrarea concomitentă de probenecid, producând un

Creșterea de 4 ori a concentrației plasmatice de vârf.

Penicilinele

Penicilinele naturale sunt eficiente în primul rând împotriva organismelor grampozitive (cu excepția stafilococilor, dintre care majoritatea produc o penicilinază) și a organismelor anaerobe. Strep. pyogenes a rămas sensibil la penicilinele naturale în întreaga lume. Potrivit Rețelei Europene de Supraveghere a Rezistenței Antimicrobiene (EARS-Net), prevalența rezistenței la penicilină de nivel înalt la Strep. pneumoniae în Europa în 2010 a fost de 2,7%. Cu toate acestea, prevalența în țări individuale a fost de până la 33% (Cipru).

Penicilinele rezistente la penicilinază sunt pilonul de bază al tratamentului pentru infecțiile cu stafilococ. aureus, altele decât tulpinile rezistente la meticilină (MRSA). Cu toate acestea, datele EARS-Net din 2010 indică faptul că aproape 1: 5 (18,5%) Staph. aureus izolate din Europa au fost MRSA.

Aminopenicilinele au același spectru de activitate ca penicilinele naturale, cu acoperire suplimentară Gram-negativă împotriva Enterobacteriaceae. Amoxicilina are o absorbție orală mai bună decât ampicilina. Din păcate, rezistența la acești agenți este larg răspândită (54% din E. coli la nivel european în 2010, interval 34-83%), așa că nu mai sunt adecvate pentru utilizarea de primă linie în infecțiile Gram-negative. În multe organisme, rezistența se datorează producției de P-lactamaze, care poate fi depășită prin adăugarea de inhibitori de P-lactamaze (acid clavulanic sau sulbactam).

Carboxipenicilinele (de exemplu ticarcilina) și ureidopenicilinele (de exemplu piperacilina) sunt deosebit de active împotriva organismelor Gram-negative, în special Pseudomonas spp. care sunt rezistente la aminopeniciline. Se pot adăuga inhibitori de betalactamază pentru a-și extinde spectrul de activitate (de exemplu, piperacilină-tazobactam).

Cefalosporine și cefamicine Cefalosporinele sunt agenți de încredere cu spectru larg. Din păcate, utilizarea lor este asociată cu C. difficile

Cefalosporine

Prima generație

Cefalexin, cefradină (oral) • Cefazolin (IV)

A doua generație

Cefuroximă (oral/IV) • Cefoxitin (IV)

Cefaclor (oral)

A treia generație

Cefiximă (oral) • Ceftriaxonă (IV)

Cefotaximă (IV) • Ceftazidimă (IV)

A patra generație

Cefepimă (IV)

„Următoarea generație”

Ceftobiprol (IV) • Ceftarolină (IV)

infecție (p. 343). Cu excepția ceftobiprolului, grupul nu are activitate împotriva Enterococcus spp. Doar cefamicinele au activitate anti-anaerobă semnificativă. Toate cefalosporinele sunt inactivate de ESBL. Cefalosporinele sunt aranjate în „generații” (caseta 6.23).

Compușii de prima generație au o activitate excelentă împotriva organismelor Gram-pozitive și o anumită activitate împotriva Gram-negative.

Medicamentele de a doua generație păstrează activitatea Gram-pozitivă, dar au activitate Gram-negativă extinsă. Cefamicinele (de exemplu cefoxitina), incluse în acest grup, sunt active împotriva bacililor Gram negativi anaerobi.

Agenții de a treia generație îmbunătățesc în continuare acoperirea anti-Gramnegative. Pentru unii (de exemplu, ceftazidimă), aceasta este extinsă pentru a include Pseudomonas spp. Cefotaxima și ceftriaxona au activitate Gram-negativă excelentă și păstrează o activitate bună împotriva

Strep. pneumoniae și streptococi Ș-hemolitici. Ceftriaxona se administrează o dată pe zi și, prin urmare, este un agent adecvat pentru terapia antimicrobiană în ambulatoriu.

Agenții de generația a patra au un spectru extrem de larg de activitate, incluzând Pseudomonas spp., Staph. aureus și streptococi.

Agenții de „generația următoare” au un spectru de a treia sau a patra generație îmbunătățit pentru a include MRSA.

Monobactamii

Aztreonam este singurul monobactam disponibil. Este excelent împotriva organismelor Gram-negative, cu excepția organismelor producătoare de ESBL, dar nu are activitate utilă împotriva organismelor Gram-pozitive sau anaerobilor. Este un agent numai parenteral și poate fi utilizat în siguranță la pacienții alergici la penicilină.

Carbapeneme

Acești agenți intravenosi au cea mai largă activitate antibiotică dintre antibioticele Ș-lactamice, acoperind majoritatea bacteriilor semnificative clinic, inclusiv anaerobii.

Antibiotice macrolide și lincosamide

Macrolidele (eritromicină, claritromicină și azitromicină) și lincosamidele (lincomicina și clindamicină) sunt agenți bacteriostatici care au proprietăți înrudite. Ambele clase se leagă de aceeași componentă a ribozomului, deci sunt potențial competitive și nu ar trebui administrate împreună. Macrolidele sunt utilizate pentru infecțiile Gram-pozitive la pacienții alergici la penicilină și în infecțiile cu Mycoplasma și Chlamydia. Eritromicina se administrează de 4 ori pe zi și claritromicina de două ori pe zi. Timpul lung de înjumătățire intracelular al azitromicinei permite terapia în doză unică/de scurtă durată pentru Chlamydia/Mycoplasma spp. infectii. Claritromicina și azitromicina sunt, de asemenea, utilizate pentru a trata legioneloza.

Farmacocinetica

Macrolide

Biodisponibilitate variabilă.

Timp de înjumătățire scurt (cu excepția azitromicinei).

Legare mare de proteine.

Acumulare intracelulară excelentă.

Lincosamide (de exemplu clindamicină)

Biodisponibilitate bună.

Alimentele nu au niciun efect asupra absorbției.

Penetrare limitată a LCR.

Efecte adverse

Tulburări gastro-intestinale, în special la adulții tineri (eritromicină 30%).

Icter colestatic cu estolat de eritromicină.

Prelungirea intervalului QT pe ECG, potențial pentru torsada vârfurilor.

Clindamicina predispune la infectia cu C. difficile.

Ketolide

Ketolidele au fost dezvoltate ca răspuns la apariția rezistenței la penicilină și macrolide la agenții patogeni respiratori. Rezistența încrucișată cu macrolide este mai puțin frecventă. Telitromicina se administrează pe cale orală și are activitate utilă împotriva cauzelor bacteriene comune ale infecției respiratorii, precum și împotriva Mycoplasma, Chlamydia și Legionella spp.

Aminoglicozide

Aminoglicozidele sunt eficiente în principal în infecțiile Gram-negative. Acestea acționează sinergic cu antibioticele Ș-lactamice și sunt deosebit de utile acolo unde apare rezistența la Ș-lactamice sau chinolone în infecțiile dobândite de asistență medicală. Acestea provoacă foarte puțină iritație locală la locurile de injectare și răspunsuri alergice neglijabile. Oto- și nefrotoxicitatea trebuie evitate prin monitorizarea funcției renale și a nivelului medicamentului și prin utilizarea unor scheme de tratament scurte. Aminoglicozidele nu sunt supuse unui efect de inocul (p. 151) și toate prezintă un efect post-antibiotic (p. 153).

Farmacocinetica

Absorbție orală neglijabilă.

Hidrofil, deci penetrare excelentă în lichidul extracelular în cavitățile corpului și fluidele seroase.

Penetrare intracelulară foarte slabă (cu excepția celulelor părului din cohlee și a celulelor corticale renale).

LCR neglijabil și penetrare în cornee.

Concentrațiile plasmatice maxime la 30 de minute după perfuzie.

Este necesară monitorizarea nivelurilor terapeutice.

Fig. 6.18 Dozarea aminoglicozidelor folosind nomograma Hartford. Nomograma este utilizată pentru a determina intervalul de doză pentru doze de 7 mg de gentamicină sau tobramicină, utilizând măsurători ale nivelurilor de medicament din plasmă la 6-14 ore după o singură doză.

Dozarea gentamicinei

Cu excepția anumitor forme de endocardită, sarcină, arsuri severe, boală renală în stadiu terminal și pacienți copii și adolescenți, gentamicina se administrează la 7 mg/kg greutate corporală. Intervalul corespunzător dintre doze depinde de clearance-ul medicamentului și este determinat prin referire la nomograma Hartford (Fig. 6.18).

În endocardita streptococică și enterococică, gentamicina este utilizată cu un agent activ al peretelui celular (de obicei un Ş-lactamă), pentru a oferi sinergie. Doza uzuală este de 1 mg/kg/zi de 3 ori pe zi pentru endocardita enterococică și de 3 mg/kg o dată pe zi pentru majoritatea tulpinilor de streptococi viridans. Nivelurile țintă înainte și după doză sunt < 1 mg/l și, respectiv, 3-5 mg/l atunci când gentamicina este administrată de 3 ori pe zi.

Atunci când nu este utilizată o dată pe zi sau pentru endocardită, gentamicina se administrează de două sau de 3 ori pe zi la

5 mg/kg/zi. Nivelurile țintă înainte și după doză sunt < 1 mg/L și respectiv 5-10 mg/L (7-10 mg/L cu organisme mai puțin sensibile, de exemplu Pseudomonas spp.).

Pentru alte aminoglicozide, consultați recomandările locale.

Efecte adverse

Toxicitate renală (de obicei reversibilă) accentuată de alți agenți nefrotoxici.

Toxicitatea cohleară (permanentă) este mai probabilă la persoanele în vârstă și la cei cu o mutație predispozantă a genei mitocondriale.

Blocaj neuromuscular după perfuzie intravenoasă rapidă (potențiat de blocante ale canalelor de calciu, miastenia gravis și hipomagneziemie).

Chinolone și fluorochinolone

Aceștia sunt agenți bacterici eficienți și în general bine tolerați. Chinolonele au activitate pur anti-Gramnegativă, în timp ce fluorochinolonele sunt agenți cu spectru larg (Caseta 6.24). Ciprofloxacina are activitate anti-pseudomonală, dar rezistența apare rapid. În 2010, 21% dintre izolatele de E. coli erau rezistente la fluorochinolone în Europa.

6.24 Chinolone și fluorochinolone

Farmacocinetica

Bine absorbit după administrare orală, dar întârziat de alimente, antiacide, sulfat feros și multivitamine.

Volum mare de distribuție; concentrații tisulare de două ori mai mari decât cele din ser.

Bună penetrare intracelulară, concentrându-se în fagocite.

Efecte adverse

Efecte secundare gastrointestinale în 1-5%.

Reacții cutanate rare (fototoxicitate).

Se raportează ruptura tendonului lui Ahile, în special la persoanele în vârstă.

Efecte asupra SNC (confuzie, tremor, amețeli și convulsii ocazionale la 5-12%), în special la persoanele în vârstă.

Reduce clearance-ul xantinelor și teofilinelor, potențial inducând insomnie și potențial crescut de convulsii.

Rapoarte de prelungire a intervalului QT pe ECG cu fluorochinolone mai noi.

Cazuri de hipo- sau hiperglicemie în asociere cu gatifloxacină, astfel încât monitorizarea glicemiei este necesară la pacienții cu diabet zaharat sau cei cu disfuncție hepatică severă.

Utilizarea ciprofloxacinei este asociată cu dobândirea SARM și apariția ribotipului C. difficile 027 (p. 343).

Glicopeptide

Glicopeptidele (vancomicina și teicoplanina) sunt eficiente numai împotriva organismelor Gram-pozitive și sunt utilizate împotriva MRSA și a enterococilor rezistenți la ampicilină. Unii stafilococi și enterococi demonstrează sensibilitate sau rezistență intermediară. Utilizarea vancomicinei trebuie limitată pentru a limita apariția tulpinilor rezistente. Teicoplanina nu este disponibilă în toate țările. Niciun medicament nu este absorbit după administrarea orală, dar vancomicina este utilizată pe cale orală pentru a trata infecția cu C. difficile.

Farmacocinetica

Vancomicina

Se administrează prin perfuzie intravenoasă lentă, bună distribuție tisulară și timp de înjumătățire scurt.

Intră în LCR numai în prezența inflamației.

Se recomandă monitorizarea terapeutică a vancomicinei intravenoase, pentru a menține nivelurile pre-doze de

> 10 mg/L (15-20 mg/L în infecțiile stafilococice grave).

Teicoplanina

Timpul lung de înjumătățire permite administrarea o dată pe zi.

Efecte adverse

Eliberarea de histamină datorită perfuziei rapide cu vancomicină produce o reacție „om roșu” (rar în cazul preparatelor moderne).

Nefrotoxicitatea este rară, dar poate apărea la utilizarea concomitentă de aminoglicozide, la fel ca și ototoxicitatea.

Teicoplanina poate provoca erupții cutanate, bronhospasm, eozinofilie și anafilaxie.

Antagoniști ai acidului folic

Aceste antibiotice bacteriostatice interferează cu sinteza bacteriană a acidului folic din acidul para-aminobenzoic. Cel mai frecvent este utilizată o combinație de sulfonamidă și fie trimetoprim, fie pirimetamina, care interferează cu două etape consecutive în calea metabolică. Combinațiile disponibile includ trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol) și pirimetamina fie cu sulfadoxină (utilizată pentru tratarea malariei), fie cu sulfadiazină (utilizată în toxoplasmoză). Cotrimoxazolul în doze mari (120 mg/kg pe zi în 2-4 prize divizate) este medicamentul de primă linie pentru infecția cu Pneumocystis jirovecii (carinii). Utilizarea clinică a acestor agenți este limitată de efectele adverse. Acidul folinic trebuie administrat dacă este utilizat pe termen lung sau inevitabil la începutul sarcinii.

Farmacocinetica

Bine absorbit pe cale orală.

Sulfonamidele sunt hidrofile, distribuindu-se bine în lichidul extracelular.

Trimetoprimul este lipofil cu concentrații tisulare mari.

Efecte adverse

Trimetoprimul este în general bine tolerat, cu puține efecte adverse.

Sulfonamidele și dapsona pot provoca hemoliză în deficitul de glucoză-6-fosfat dehidrogenază (p. 1029).

Sulfonamidele și dapsona provoacă reacții cutanate și mucocutanate, inclusiv sindromul Stevens-Johnson și „sindromul dapsone” (erupții cutanate, febră și limfadenopatie).

Dapsona provoacă metaemoglobinemie și neuropatie periferică.

Tetracicline și glicilcicline

Tetracicline

Din această clasă în principal bacteriostatică, medicamentele mai noi doxiciclina și minociclina prezintă o absorbție și o distribuție mai bune decât cele mai vechi. Majoritatea streptococilor și bacteriilor Gram-negative sunt acum rezistente, în parte datorită utilizării

la animale (care este interzisă în Europa). Tetraciclinele sunt indicate pentru Mycoplasma spp., Chlamydia spp., Rickettsia spp., Coxiella spp., Bartonella spp., Borrelia spp., Helicobacter pylori, Treponema pallidum și infecții micobacteriene atipice. Minociclina este utilizată ocazional în infecțiile cronice cu stafilococ.

Farmacocinetica

Cea mai bună absorbție orală este în stare de post (doxiciclina este absorbită 100% dacă nu crește pH-ul gastric).

Efecte adverse

Toate tetraciclinele, cu excepția doxiciclinei, sunt contraindicate în insuficiența renală.

Amețeli cu minociclină.

Legarea de ionii metalici din oase și dinți provoacă decolorarea (de evitat la copii și sarcină) și hipoplazia smalțului.

Reacții cutanate fototoxice.

Glicilcicline (tigeciclină)

Modificarea chimică a tetraciclinei a produs tigeciclină, un antibiotic cu spectru larg, numai parenteral, cu activitate împotriva agenților patogeni Gram-pozitivi și Gramnegativi rezistenți, cum ar fi MRSA și ESBL (dar excluzând Pseudomonas spp.). Reanalizarea datelor din studii a arătat că a existat o mortalitate excesivă în urma tratamentului cu tigeciclină în comparație cu antibioticele de comparație, astfel încât tigeciclina trebuie utilizată numai atunci când nu există agenți alternativi disponibili.

Nitroimidazoli

Nitroimidazolii sunt foarte activi împotriva bacteriilor strict anaerobe, în special Bacteroides fragilis, C. difficile și alte Clostridium spp. De asemenea, au o activitate antiprotozoală semnificativă împotriva amibelor și Giardia lamblia.

Farmacocinetica

Aproape complet absorbit după administrare orală (60% după administrare rectală).

Bine distribuit, în special în creier și LCR.

În siguranță în sarcină.

Efecte adverse

Gust metalic (dependent de doză).

Vărsături severe dacă sunt luate cu alcool - „efect antabuse”.

Neuropatie periferică cu utilizare prelungită.

Alți agenți antibacterieni

Agenții antituberculoși sunt discutați în detaliu la pagina 693.

Cloramfenicol

Acesta este un antibiotic puternic și ieftin, încă prescris pe scară largă în întreaga lume, în ciuda potențialei sale toxicități. Utilizarea sa este din ce în ce mai rezervată infecțiilor severe și care pun viața în pericol, unde alte antibiotice sunt fie indisponibile, fie impracticabile. Este bacteriostatic pentru majoritatea organismelor, dar aparent bactericid pentru H. influenzae, Strep. pneumoniae și Neisseria meningitidis. Are un spectru foarte larg de activitate împotriva organismelor aerobe și anaerobe, spirochete, Rickettsia, Chlamydia și Mycoplasma spp. De asemenea, are o activitate destul de utilă împotriva anaerobilor, precum B. fragilis. Concurează cu macrolidele și lincosamidele pentru locurile de legare ribozomale, așa că nu trebuie utilizat în combinație cu acești agenți. Efectele adverse semnificative sunt sindromul „bebeluşului gri” la sugari (cianoză şi colaps circulator din cauza incapacităţii de a conjuga medicamentul şi de a excreta forma activă în urină); depresie reversibilă a măduvei osoase dependentă de doză la adulții cărora li se administrează doze cumulate mari; şi anemie aplastică severă la 1 din 25 000-40 000 de expuneri (fără legătură cu doza, durata terapiei sau calea de administrare).

Daptomicina

Daptomicina este o lipopeptidă ciclică cu activitate bactericidă împotriva organismelor Gram-pozitive (inclusiv MRSA și GRE), dar nu Gram-negative. Nu se absoarbe pe cale orală și se utilizează intravenos pentru a trata infecțiile Gram-pozitive rezistente, de exemplu infecțiile țesuturilor moi și endocardita infecțioasă, dacă nu sunt disponibile alte opțiuni. Tratamentul poate fi asociat cu niveluri crescute de creatin kinaza, iar pacientii care primesc statine hipolipemiante (p. 453) trebuie sa intrerupa acestea pentru a evita miopatia.

Acidul fusidic

Acest antibiotic, activ împotriva bacteriilor Gram-pozitive, este disponibil în formulări intravenoase, orale sau topice. Este solubil în lipide și se distribuie bine în țesuturi. Cu toate acestea, activitatea sa antibacteriană este imprevizibilă. Acidul fusidic este utilizat în combinație, de obicei cu peniciline antistafilococice sau pentru MRSA cu clindamicină sau rifampicină. Interacționează cu derivații cumarinici și contraceptivele orale.

Nitrofurantoina

Acest medicament are o eliminare renală foarte rapidă și este activ împotriva bacteriilor aerobe Gram-negative și Gram-pozitive, inclusiv enterococi. Se foloseste doar pentru tratarea infectiei urinare, fiind in general sigur in sarcina si copilarie. Cu toate acestea, cu

utilizare prelungită, poate provoca infiltrate pulmonare eozinofile, febră, fibroză pulmonară, neuropatie periferică, hepatită și anemie hemolitică.

Linezolid

Linezolid este singurul antibiotic oxazolidinon autorizat în prezent. Prezintă o absorbție orală excelentă, cu activitate bună împotriva organismelor Gram-pozitive, inclusiv MRSA și GRE. Este inhibată competitiv prin administrarea concomitentă de cloramfenicol, vancomicină sau clindamicină. Reacțiile adverse frecvente includ tulburări gastro-intestinale ușoare și decolorarea limbii. Mielodisplazia și neuropatia periferică pot apărea la utilizarea prelungită. Linezolid are activitate de inhibitor al monoaminooxidazei (IMAO) (pag. 244), iar administrarea concomitentă cu alți IMAO sau inhibitori ai recaptării serotoninei trebuie evitată, deoarece aceasta poate precipita un sindrom serotoninergic (efecte neuromusculare, hiperactivitate autonomă și stare mentală alterată).

Fidaxomicina

Fidaxomicina este un inhibitor al sintezei ARN, care a fost introdus pentru tratamentul infecției cu C. difficile (CDI) în 2012. În CDI non-severă, pare a fi neinferioară vancomicinei orale și este asociată cu o rată mai mică de recurență. Eficacitatea sa nu a fost evaluată în CDI severă.

Spectinomicina

Asemănătoare chimic cu aminoglicozidele și administrată intramuscular, spectinomicina a fost dezvoltată pentru a trata tulpinile de N. gonorrhoeae rezistente la antibioticele Ș-lactamice. Din păcate, rezistența la spectinomicină este foarte frecventă. Singura sa indicație este tratamentul uretritei gonococice în sarcină sau la pacientele alergice la antibiotice Ș-lactamice.

Streptogramine

Quinupristin/dalfopristin (furnizat sub formă de combinație 30 : 70%) este activ împotriva MRSA și GRE (Enterococcus faecium, dar nu E. faecalis), iar utilizarea sa ar trebui rezervată acestor organisme. Este disponibil numai în formulare intravenoasă și prezintă o bună penetrare tisulară, dar nu traversează bariera hemato-encefalică sau placenta. Flebită semnificativă apare la locurile de injectare și pot apărea o creștere a creatininei serice și a eozinofiliei.

Agenți antifungici

Vezi Caseta 6.25.

Antifungice azolice

Azolii (imidazolii și triazolii) inhibă sinteza ergosterolului, un constituent al membranei celulare fungice. Efectele secundare variază, dar includ tulburări gastro-intestinale, hepatită

și erupții cutanate. Azolii sunt inhibitori ai enzimelor citocromului p450, astfel încât tind să crească expunerea la medicamentele metabolizate de citocrom p450 (p. 28).

imidazoli

Miconazolul, econazolul, clotrimazolul și ketoconazolul sunt relativ toxice și, prin urmare, se administrează în principal local. Clotrimazolul este utilizat pe scară largă pentru a trata infecțiile fungice superficiale. Ketoconazolul poate fi administrat pe cale orală, dar provoacă hepatită severă în 1: 15 000 de cazuri și inhibă enzimele implicate în biosinteza hormonilor steroizi. Triazolii sunt preferați pentru administrare sistemică datorită toxicității reduse.

Triazoli

Fluconazolul este eficient împotriva drojdiilor (Candida și Cryptococcus spp.). Este bine absorbit după administrare orală și are un timp de înjumătățire lung (aproximativ 30 de ore) și un profil de siguranță excelent. Medicamentul este foarte solubil în apă și se distribuie pe scară largă în toate zonele și țesuturile corpului, inclusiv LCR.

Itraconazolul este lipofil și se distribuie extensiv, inclusiv în unghiile de la picioare și de la mâini. penetrarea LCR

este sărac. Absorbția orală este neregulată și depinde de formulare, necesitând monitorizarea medicamentelor terapeutice.

Voriconazolul este bine absorbit (biodisponibilitate orală de 96%) și este utilizat în principal în aspergiloză (p. 697).

Posaconazolul este azolul antifungic cu spectru cel mai larg și singurul cu activitate consistentă împotriva mucegaiurilor mucoacee. În prezent, este disponibil doar ca agent oral.

Echinocandinele

Echinocandinele inhibă sinteza Ș-1,3-glucanului în peretele celular fungic. Au puține efecte adverse semnificative. Caspofungin, anidulafungin și micafungin sunt utilizate pentru a trata candidoza sistemică, iar caspofunginul este, de asemenea, utilizat în aspergiloză.

Poliene

Amfotericina B (AmB) deoxicolat provoacă moartea celulelor prin legarea de ergosterol și deteriorarea membranei citoplasmatice fungice. Utilizarea sa în țările bogate în resurse a fost în mare măsură înlocuită de agenți mai puțin toxici. Este lipofil, insolubil în apă și nu se absoarbe pe cale orală. Timpul său lung de înjumătățire permite administrarea o dată pe zi. Penetrarea LCR este slabă.

Efectele adverse includ anafilaxia imediată, alte reacții legate de perfuzie și nefrotoxicitate. Nefrotoxicitatea poate fi suficientă pentru a necesita dializă și apare la majoritatea pacienților cărora li se administrează doze adecvate. Poate fi ameliorat prin perfuzia concomitentă cu soluție salină normală. Nefrotoxicitatea ireversibilă apare la doze cumulate mari de AmB.

Nistatina are un spectru similar de activitate antifungică cu AmB. Toxicitatea sa îl limitează la utilizarea locală, de exemplu în candidoza orală și vaginală.

Formulări lipidice ale amfotericinei B

Formulările lipidice ale AmB au fost dezvoltate pentru a reduce toxicitatea AmB. Ele constau din AmB încapsulat în lipozomi (AmB lipozomal, L-AmB) sau complexați cu fosfolipide (complex lipidic AmB, ABLC). Medicamentul devine activ la disocierea de componenta sa lipidica. Efectele adverse sunt similare cu cele cu AmB deoxicolat, dar considerabil mai puțin frecvente, iar eficacitatea este similară. Formulările lipidice ale AmB sunt utilizate în bolile fungice invazive, ca terapie empirică la pacienții cu febră neutropenică (p. 1004), precum și în leishmanioza viscerală (p. 362).

Alți agenți antifungici

Flucitozină

Acest medicament are o activitate specială împotriva drojdiilor. Când este utilizată ca monoterapie, rezistența se dezvoltă rapid, așa că trebuie administrată în combinație cu un alt agent antifungic. Dozarea orală este eficientă. Efectele adverse includ mielosupresia, tulburările gastro-intestinale și hepatita.

Griseofulvin

Griseofulvina a fost în mare măsură înlocuită de terbinafină și itraconazol pentru tratamentul infecțiilor dermatofite, cu excepția copiilor, pentru care acești agenți rămân în mare parte neautorizați. Demonstrează o excelentă biodisponibilitate orală și se depune în celulele precursoare ale keratinei, care devin rezistente la invazia fungică. Durata tratamentului este de 2-4 săptămâni pentru tinea corporis/capitis,

8 săptămâni pentru tinea pedis și 4-6 luni pentru onicomicoză (infecții fungice ale unghiilor).

Terbinafină

Terbinafina se absoarbe bine pe cale orală, poate fi administrată o dată pe zi și se distribuie cu concentrație mare în sebum și piele, cu un timp de înjumătățire mai mare de 1 săptămână. Se utilizează local pentru infecțiile dermatofite ale pielii și pe cale orală pentru onicomicoză. Reacția adversă majoră este toxicitatea hepatică (aproximativ 1: 50 000 de cazuri). Terbinafina nu este recomandată mamelor care alăptează.

Agenți antivirali

Majoritatea infecțiilor virale la indivizii imunocompetenți se rezolvă fără intervenție. Terapia antivirală este

PjL 6.26 Agenți antivirali

disponibil numai pentru un număr limitat de infecții (caseta 6.26 și p. 407).

Agenți antiretrovirali

Acești agenți, utilizați în principal împotriva HIV, sunt discutați în capitolul 14.

Agenți anti-herpesvirus

Aciclovir, valaciclovir, penciclovir și famciclovir

Aciclovirul, valaciclovirul, penciclovirul și famciclovirul sunt analogi aciclici ai guanozinei, care inhibă ADN polimeraza virală după fosforilarea de către

timidin kinaza (TK) derivată din virus. Aciclovirul este slab absorbit după administrarea orală; niveluri mai bune sunt atinse intravenos sau prin utilizarea promedicamentului valaciclovir. Famciclovir este promedicamentul penciclovirului. Rezistența este mediată de mutațiile kinazei virale sau polimerazei.

Ganciclovir

Modificarea chimică a moleculei de aciclovir permite fosforilarea preferențială de către protein kinazele citomegalovirusului (CMV) și a altor Ș-herpesvirusuri (de exemplu, herpesvirusul uman (HHV) 6/7) și, prin urmare, o inhibare mai mare a ADN polimerazei, dar în detrimentul toxicității crescute. Ganciclovirul se administrează intravenos sau ca promedicament (valganciclovir) pe cale orală.

Cidofovir

Cidofovirul inhibă ADN polimerazele virale cu activitate puternică împotriva CMV, incluzând majoritatea CMV rezistent la ganciclovir. De asemenea, are activitate împotriva virusului herpes simplex rezistent la aciclovir (HSV) și virusului varicelo-zoster (VZV), HHV6 și, ocazional, adenovirus, poxvirus, papilomavirus sau virus poliom și poate fi utilizat pentru tratarea acestor infecții la gazde imunodeprimate.

Foscarnet

Acest analog al pirofosfatului anorganic acționează ca un inhibitor necompetitiv al ADN polimerazei HSV, VZV, HHV6/7 sau CMV. Nu necesită o fosforilare intracelulară semnificativă și, prin urmare, poate fi eficientă atunci când rezistența la HSV sau CMV se datorează fosforilării modificate a medicamentului. Are penetrare variabilă a LCR.

Agenți antigripal

Zanamivir și oseltamivir

Acești agenți inhibă neuraminidaza gripei A și B, care este necesară pentru eliberarea virusului din celulele infectate (vezi Fig. 6.2, p. 135). Sunt utilizate în tratamentul și profilaxia gripei. Administrarea în 48 de ore de la debutul bolii reduce durata simptomelor cu aproximativ 1-1% zile. În Marea Britanie, utilizarea lor este limitată în principal la adulții cu boli respiratorii sau renale cronice, boli cardiovasculare semnificative, imunosupresie sau diabet zaharat, în timpul focarelor cunoscute. Peramivir are o structură chimică distinctă, ceea ce înseamnă că își păstrează activitatea împotriva unor tulpini rezistente la oseltamivir și zanamivir. Are o biodisponibilitate orală slabă și este dezvoltată ca o formulare intravenoasă sau intramusculară. O formulare intravenoasă de zanamivir este în dezvoltare pentru pacienții în stare critică.

Amantadină și rimantadină

Aceste medicamente reduc replicarea gripei A prin inhibarea funcției canalului ionic al proteinei virale M2, care este necesară pentru dezvelire (vezi Fig. 6.2, p. 135). Rezistența se dezvoltă rapid și este larg răspândită, iar amantadina și rimantadina trebuie utilizate numai dacă se știe că prevalența rezistenței la nivel local este scăzută. Nu mai sunt recomandate pentru tratament sau profilaxie în Marea Britanie sau SUA, fiind înlocuite de zanamivir și oseltamivir. Cu toate acestea, ele pot fi încă indicate pentru a trata gripa A rezistentă la oseltamivir la pacienții care nu pot lua zanamivir (de exemplu, pacienți ventilați).

Agenți utilizați împotriva virusurilor hepatitei

Ribavirina

Ribavirina este un analog de guanozină care inhibă sinteza acidului nucleic într-o varietate de virusuri și este utilizată în special în tratamentul virusului hepatitei C.

Lamivudină, adefovir dipivoxil, tenofovir, entecavir și telbivudină

Acești agenți au o activitate excelentă împotriva ADN polimerază-reverse transcriptaza virusului hepatitei B. Ele sunt bine tolerate după administrarea orală, dar rezistența se dezvoltă la monoterapie. Rezistența pare să apară cel mai rapid pentru lamivudină (prin mutația tirozină-metionină-aspartat-aspartat sau YMDD) și cel mai lent pentru entecavir (sunt necesare mai multe mutații). Organismele rezistente la lamivudină sunt de obicei rezistente și la telbivudină, dar nu și la adefovir/tenofovir. Rolul monoterapia pentru virusul hepatitei B este în prezent un subiect de dezbatere, iar terapia combinată, așa cum este utilizată în tratamentul HIV, este probabil să fie din ce în ce mai folosită. Lamivudina și tenofovirul sunt, de asemenea, utilizate împotriva HIV (p. 407).

Telaprevir și boceprevir

O serie de inhibitori antivirali ai virusului hepatitei C NS3 serin proteazei sau polimerazei NS5B sunt în dezvoltare. Telaprevirul și boceprevirul au fost autorizați pentru utilizare în boala cronică cu virusul hepatitei C de genotip 1. Adăugarea acestor agenți la terapia combinată standard interferon-ribavirină îmbunătățește ratele de răspuns virusologic susținut. Sunt predispuși la interacțiuni medicamentoase, inclusiv cele care implică antiretrovirale. Se dezvoltă rezistență la acești agenți, astfel încât aceștia sunt administrați ca parte a tratamentului combinat.

interferon-a

Interferonii sunt citokine naturale care sunt produse ca răspuns precoce la infecția virală (p. 74). Adăugarea unui fragment de polietilen glicol (PEG) la moleculă îmbunătățește semnificativ farmacocinetica și eficacitatea.

Agenți antiparazitari

Medicamente utilizate împotriva helminților

Benzimidazoli (albendazol, mebendazol)

Acești agenți acționează prin inhibarea absorbției de glucoză a helminților, determinând epuizarea rezervelor de glicogen, și fumarat reductază. Albendazolul este utilizat pentru anchilostoma, ascariază, vierme, infecția cu Strongyloides, trichineloză, Taenia solium (cisticercoză) și boala hidatidică. Mebendazolul este utilizat pentru viermi anchilostoma, ascariaza, viermi de ață și viermi bici. Medicamentele se administrează pe cale orală.

Absorbția este relativ slabă, dar crescută de o masă grasă. Efectele adverse semnificative sunt mai puțin frecvente.

Bitionol

Bitionolul este utilizat pentru tratarea infecțiilor cu Fasciola hepatica. Se absoarbe bine pe cale orală. Efectele adverse sunt ușoare (de exemplu greață, vărsături, diaree, erupții cutanate) dar relativ frecvente (aproximativ 30%).

Dietilcarbamazina

Dietilcarbamazina (DEC) este un agent oral utilizat pentru tratarea filariozei și loiazei. Tratamentul filariozei este adesea urmat de febră, cefalee, greață, vărsături, artralgie și prostrație. Acest lucru este cauzat de răspunsul gazdei la microfilariile moarte, mai degrabă decât de medicament, și poate fi redus prin pre-tratament cu corticosteroizi.

Ivermectina

Ivermectina se leagă de canalele ionice ale nervilor helminți și ale celulelor musculare, determinând o permeabilitate crescută a membranei. Este un agent oral, utilizat în infecția cu Strongyloides, filarioză și oncocercoză. Efectele secundare semnificative sunt mai puțin frecvente.

Niclosamidă

Niclosamida inhibă fosforilarea oxidativă, provocând paralizia helminților. Este un agent oral, utilizat în Taenia saginata și infecția intestinală cu T. solium. Absorbția sistemică este minimă și are puține efecte secundare semnificative.

Piperazina

Piperazina inhibă funcția neurotransmițătorilor, provocând paralizia mușchilor helminți. Este un agent oral, utilizat în infecția cu ascariază și vierme (Enterobius vermicularis). Efectele adverse semnificative sunt mai puțin frecvente, dar includ reacții neuropsihologice, cum ar fi vertij, confuzie și convulsii.

Praziquantel

Praziquantel crește permeabilitatea membranei la Ca++, provocând contracția violentă a mușchiului viermilor. Este medicamentul de elecție pentru schistosomiază și este utilizat și în infecțiile cu T. saginata, T. solium (cisticercoză) și cu dorloze (Clonorchis, Paragonimus) și în echinococoză. Se administrează pe cale orală și se absoarbe bine. Efectele adverse sunt de obicei ușoare și tranzitorii și includ greață și dureri abdominale.

Pamoat de pirantel

Acest agent provoacă paralizia spastică a mușchiului helminților printr-o acțiune asemănătoare suxametoniului. Se utilizează pe cale orală în ascariază și infecții cu vierme. Absorbția sistemică este slabă și efectele adverse sunt mai puțin frecvente.

Tiabendazol

Tiabendazolul inhibă fumarat reductaza, care este necesară pentru producerea de energie la helminți. Este utilizat pe cale orală în infecția cu Strongyloides și topic pentru tratarea larvei migrans cutanate. Efectele adverse semnificative sunt mai puțin frecvente.

Agenți antimalarici

Derivați de artemisinină (quinghaosu).

Artemisinina provine dintr-o plantă (pelin dulce, Artemisia annua), care a fost folosită în medicina chineză pentru a trata febra. Derivații săi, artemeter și artesunat, au fost dezvoltați pentru utilizare în malarie în anii 1970. Mecanismul lor de acțiune este necunoscut. Ele sunt utilizate în tratamentul, dar nu și profilaxia, a malariei, de obicei în combinație cu alte antimalarice și sunt eficiente împotriva tulpinilor de Plasmodium spp. care sunt rezistente la alte antimalarice. Artemeterul este liposolubil și poate fi administrat pe cale intramusculară și orală. Artesunatul este solubil în apă și se administrează intravenos sau oral. Efectele adverse grave sunt mai puțin frecvente. Sfatul actual pentru malaria în timpul sarcinii este că derivații de artemisinină ar trebui utilizați pentru a trata malaria necomplicată falciparum în al doilea și al treilea trimestru, dar nu ar trebui să fie prescriși în primul trimestru până când mai multe informații devin disponibile.

Atovaquone

Atovaquona inhibă funcția mitocondrială. Este un agent oral, utilizat pentru tratamentul și profilaxia malariei, în combinație cu proguanil (vezi mai jos), fără de care este ineficient. De asemenea, este utilizat în tratamentul cazurilor ușoare de pneumonie cu Pneumocystis jirovecii (carinii), în care există intoleranță la co-trimoxazol. Efectele adverse semnificative sunt mai puțin frecvente.

Inhibitori ai sintezei folaților (proguanil, pirimetamina-sulfadoxină)

Proguanilul inhibă dihidrofolat reductaza și este utilizat pentru profilaxia malariei. Pirimetamina-sulfadoxina este utilizată în tratamentul malariei (p. 356).

Compuși care conțin chinolină

Se crede că clorochina și chinina acționează prin inhibarea intraparazitară a polimerizării hemului, ducând la acumularea toxică a hemului intracelular. Mecanismele de acțiune ale altor agenți din acest grup (chinidină, amodiachină, meflochină, primachină etc.) pot diferi. Sunt angajați în tratamentul și profilaxia malariei. Primachina este utilizată pentru vindecarea radicală a malariei din cauza Plasmodium vivax și P. ovale (distrugerea hipnozoiților hepatici). Clorochina se administrează și pentru amibiaza extraintestinală.

Clorochina poate provoca un prurit suficient pentru a compromite respectarea terapiei. Dacă este utilizat în regimuri de lungă durată, cu doze mari, provoacă o retinopatie ireversibilă. Supradozajul duce la cardiotoxicitate care pune viața în pericol. Profilul efectelor secundare ale meflochinei include efecte neuropsihiatrice, de la schimbarea dispoziției, coșmaruri și agitație până la halucinații și psihoză. Chinina poate provoca hipoglicemie și cardiotoxicitate, în special atunci când este administrată parenteral. Primachina provoacă hemoliză la persoanele cu deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază (p. 1029), care ar trebui exclusă înainte de terapie. Clorochina este considerată sigură în timpul sarcinii, dar meflochina trebuie evitată în primul trimestru.

Lumefantrină

Lumefantrina este utilizată în combinație cu artemeter pentru a trata malaria falciparum necomplicată, inclusiv tulpinile rezistente la clorochină. Mecanismul său de acțiune este necunoscut. Efectele adverse semnificative sunt mai puțin frecvente.

Medicamente utilizate în tripanosomiază

Benznidazol

Benznidazolul este un agent oral utilizat pentru tratarea tripanosomiazei sud-americane (boala Chagas, p. 360). Reacțiile adverse semnificative și frecvente includ neuropatie periferică legată de doză, erupție cutanată purpurică și granulocitopenie.

Eflornitina

Eflornitina inhibă biosinteza poliaminelor prin inhibarea ornitin decarboxilazei și este utilizată în tripanosomiaza din Africa de Vest (infecția cu T. brucei gambiense) a SNC. Se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă de 4 ori pe zi, ceea ce poate fi dificil din punct de vedere logistic în zonele geografice afectate de această boală. Efectele adverse semnificative sunt frecvente și includ convulsii, tulburări gastro-intestinale și deprimarea măduvei osoase. Eflornitina este de asemenea folosită (topic) pentru a trata hirsutismul (p. 763).

Melarsoprol

Acesta este un agent arsenic, utilizat pentru tratarea infecțiilor SNC în tripanosomiaza din Africa de Est și Vest (T. brucei rhodesiense și gambiense). Se administrează intravenos. Tratamentul cu Melarsoprol este asociat cu neuropatie periferică și encefalopatie arsenicală reactivă (RAE), care duce la o mortalitate semnificativă.

Nifurtimox

Nifurtimox se administrează pe cale orală pentru a trata tripanosomiaza sud-americană (boala Chagas). Efectele adverse gastrointestinale și neurologice sunt frecvente.

Ietionat de pentamidină

Pentamidina este un inhibitor al replicării ADN-ului utilizat în tripanosomiaza vest-africană (T. brucei gambiense) și, într-o măsură mai mică, în leishmanioza viscerală și cutanată. Este prescris și în pneumonia cu Pneumocystis jirovecii (carinii). Se administrează pe cale intravenoasă sau intramusculară. Este un medicament relativ toxic, care provoacă frecvent erupții cutanate, insuficiență renală, hipotensiune profundă (în special în cazul perfuziei rapide), tulburări electrolitice, discrazii sanguine și hipoglicemie.

Suramin

Suramin este un derivat al colorantului naftalinic, utilizat pentru tratarea tripanosomiazei din Africa de Est (T. brucei rhodesiense). Se administrează intravenos. Efectele adverse sunt frecvente și includ erupții cutanate, tulburări gastro-intestinale, discrazii sanguine, neuropatii periferice și insuficiență renală.

Alți agenți antiprotozoari

Antimoniale pentavalente

Stibogluconatul de sodiu și antimoniatul de meglumină inhibă glicoliza protozoală prin inhibarea fosfofructokinazei. Sunt utilizate parenteral (intravenos sau intramuscular) pentru a trata leishmanioza. Efectele adverse includ artralgia, mialgiile, transaminazele hepatice crescute, pancreatita și modificările ECG. Cardiotoxicitatea severă care duce la deces nu este neobișnuită.

Furoat de diloxanidă

Acest agent oral este utilizat pentru a elimina chisturile luminale în urma tratamentului amibiazei intestinale sau în excretoarele de chisturi asimptomatice. Medicamentul este absorbit lent (permițând persistența luminală) și nu are niciun efect în amebiaza hepatică. Este un medicament relativ netoxic, cel mai semnificativ efect advers fiind flatulența.

Iodochinol (di-iodohidroxichinolină)

Iodochinolul este un derivat de chinolină (p. 163) cu activitate împotriva chisturilor și trofozoiților Entamoeba histolytica. Se utilizează pe cale orală pentru a trata excretoarele de chisturi asimptomatice sau, în asociere cu un alt amebicid (de exemplu metronidazol), pentru a trata amebiaza extraintestinală. Utilizarea pe termen lung a acestui medicament nu este recomandată, deoarece efectele adverse neurologice includ nevrita optică și neuropatia periferică.

Nitazoxanida

Nitazoxanida este un inhibitor al metabolismului energetic anaerob dependent de piruvat-ferredoxină oxidoreductază la protozoare. Este un agent cu spectru larg, activ împotriva diferitelor nematode, viermi tenii, flukes și protozoare intestinale. Nitazoxanida are, de asemenea, activitate împotriva unor bacterii și viruși anaerobi. Se administreaza pe cale

orala in giardioza si criptosporidioza. Efectele adverse sunt de obicei ușoare și implică tractul gastrointestinal (de exemplu greață, diaree și dureri abdominale).

Paromomicină

Paromomicina este o aminoglicozidă (p. 156) care este utilizată pentru a trata leishmaniaza viscerală și amoebiaza intestinală. Nu este absorbit semnificativ atunci când este administrat pe cale orală și, prin urmare, este administrat pe cale orală pentru amoebia intestinală și prin injecție intramusculară pentru leishmanioză. S-a arătat promițător timpuriu în tratamentul criptosporidiozei asociate cu HIV, dar studiile ulterioare au demonstrat că acest efect este în cel mai bun caz marginal.

Informații suplimentare și mulțumiri

Site-uri web

http://ecdc.europa.eu Centrul European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor. Date despre prevalența rezistenței la antibiotice în Europa.

www.cdc.gov Centers for Disease Control, Atlanta, SUA. Oferă informații despre toate aspectele bolilor transmisibile, inclusiv profilaxia împotriva malariei.

www.dh.gov.uk Departamentul de Sănătate al Regatului Unit. Secțiunea de publicații oferă recomandări actuale din Marea Britanie pentru imunizare.

www.hpa.org.uk Agenția pentru Protecția Sănătății. Oferă informații despre bolile infecțioase legate în principal de Regatul Unit, inclusiv controlul infecțiilor în comunitate.

www.idsociety.org Societatea de Boli Infecțioase din America. Publică ghiduri actualizate, bazate pe dovezi.

www.who.int Organizația Mondială a Sănătății. Oferă informații actualizate despre aspectele globale ale bolilor infecțioase, inclusiv actualizări ale focarelor.

Mulțumiri de cifre

Fig. 6.10 Adaptat după Samaranayake L. Microbiologie esențială pentru stomatologie. a 3-a edn. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2006 (Fig. 1.1); drepturi de autor Elsevier.

Fig. 6.12 Pe baza URL-ului „How to Handwash": http:// www.who.int/gpsc/5may/How_To_Handwash_Poster. pdf ©Organizația Mondială a Sănătății 2009. Toate drepturile rezervate.

MD Witham

Îmbătrânire și boală

EVALUARE GERIATRICĂ CUPRINȚĂ

Funcția cognitivă

Mini-examen de stare mentală

(vezi cap. 10)

Viziune

Acuitatea vizuală

Ochelari purtați/prezenti Cataractă

CataractaA

Audiere

Ceară Aparatură auditivă folosită

Tensiune arterială în erectură și în decubit dorsal Hipotensiune arterială posturală

Puls

Fibrilatie atriala

Hidratarea

Turgența pielii Edem

Nutriţie

Indicele de masă corporală (Înălțimea calculată din demispan-ul brațului sau înălțimea genunchiului pentru a compensa pierderea înălțimii vertebrale) Pierdere recentă în greutate, de exemplu pliuri laxe ale pielii Dentiție/igiena bucală

Măsurarea înălțimii genunchilor

(vezi cap. 5)

Pe rect

Impactul fecal

Dimensiunea/consistența prostatei la bărbați

Tonul anal

Piele

Răni/ulcere

Infecţie

Muşchi

Risipirea

mâinile în artrita reumatoidă

Umflare

O purpură senilă

O ulcerație venoasă

Articulații

Deformare

Durere

Umflare

Gama de mişcare

O cifoză severă

Examinare completă a sistemelor
cu o atenţie deosebită
celor de mai sus

Mers și echilibru

Ridică-te și du-te la test (vezi alăturat) Ajutor pentru mers folosit

Inserturi (Wasted hand, cyphosis') Din Afzal Mir 2003; (purpura senilă) Forbes și Jackson 2004; (Ulceratie venoasa) Mosti 2012 - vezi p. 177.

Evaluare geriatrică cuprinzătoare ț

Istorie

Încetiniți ritmul.

Asigurați-vă că pacientul poate auzi.

Stabiliți viteza de debut a bolii.

Dacă prezentarea este vagă, efectuați o anchetă sistematică.

Obțineți detalii complete despre:

toate medicamentele, în special orice modificări recente de prescripție

antecedente medicale, chiar și cu mulți ani în urmă

functie obisnuita

Poate pacientul să meargă normal?

Pacientul a observat probleme de memorie?

Poate pacientul să îndeplinească toate sarcinile casnice?

Obțineți un istoric colateral: confirmați informațiile cu o rudă sau un îngrijitor și medicul generalist, în special dacă

pacientul este confuz sau comunicarea este limitată de surditate sau tulburări de vorbire.

Evaluarea socială

Circumstanțele de acasă

Locuiește singur, cu altul sau într-o casă de îngrijire.

Activități din viața de zi cu zi (ADL)

Sarcini pentru care este nevoie de ajutor: ADL casnic: cumpărături, gătit, treburi casnice ADL personal: scăldat, îmbrăcat, plimbare.

Ajutor informal: rude, prieteni, vecini.

Servicii sociale formale: ajutor la domiciliu, mese pe roate.

Stresul îngrijitorului.

Examinare

Includeți starea funcțională:

Aprofundat pentru a identifica toate funcțiile cognitwe

comorbidități. mers și echilibru

alimentația pacientului

rezistență și capacitatea de a coopera. auzul si vederea.

Domenii de Evaluare Geriatrică Cuprinzătoare.

Rolurile echipei multidisciplinare (MDT).

J2| Ridică-te și du-te la test

Pentru a evalua mersul și echilibrul, cereți pacientului să se ridice din poziție șezând, să meargă 10 m, să se întoarcă și să se întoarcă pe scaun. O performanță normală durează mai puțin de 12 secunde.

Dificultate în creștere? Nesigur pe Mers instabil? Unsteady on Unsteady on

permanent? cotitură? stai jos?

Schimbarea demografică radicală a însemnat că persoanele în vârstă reprezintă acum practica de bază a medicinei în multe țări. O bună cunoaștere a efectelor îmbătrânirii și a problemelor clinice asociate bătrâneții este astfel esențială în majoritatea specialităților medicale. Populația în vârstă este extrem de diversă; o proporție substanțială a bătrânilor de 90 de ani se bucură de o viață activă sănătoasă, în timp ce unii de 70 de ani sunt grav handicapați din cauza bolilor cronice. Termenii „cronologic" și „biologic" au fost inventați pentru a descrie acest fenomen. Vârsta biologică mai degrabă decât cea cronologică este luată în considerare atunci când se iau decizii clinice cu privire, de exemplu, amploarea investigației și intervenției care este adecvată.

Medicina geriatrică se preocupă în special de persoanele în vârstă fragile, la care capacitatea fiziologică este atât de redusă încât sunt incapacitate chiar și de o boală minoră. Ei au

frecvent comorbidități multiple, iar boala acută se poate prezenta în moduri nespecifice, cum ar fi confuzia, căderile sau pierderea mobilității și a funcționării de zi cu zi. Acești pacienți sunt predispuși la reacții adverse la medicamente, parțial din cauza polifarmaciei și parțial din cauza modificărilor legate de vârstă în răspunsurile la medicamente și eliminarea acestora (p. 36). Dizabilitatea este frecventă, dar funcția pacienților poate fi adesea îmbunătățită prin intervențiile echipei multidisciplinare (p. 167).

Persoanele în vârstă au fost neglijate în termeni de cercetare și, până de curând, au fost rareori incluse în studiile clinice controlate randomizate. Prin urmare, există puține dovezi pe care să se bazeze practica.

7.1 Speranța medie de viață în ani, Regatul Unit și India

Fig. 7.1 Numărul de persoane în vârstă de 65 de ani și peste proiectat în populația mondială.

DEMOGRAFIE

Demografia țărilor dezvoltate s-a schimbat rapid în ultimele decenii. În Marea Britanie, de exemplu, populația totală a crescut cu 11% în ultimii 30 de ani, dar numărul persoanelor cu vârsta peste 65 de ani a crescut cu 24%. Cea mai mare creștere a avut loc la cei peste 85 de ani - de la 600 000 în 1981 la 1,5 milioane în 2011 - și se preconizează că acest număr va crește la 2,4 milioane până în 2026, în timp ce populația în vârstă de muncă (20-64 de ani) este de așteptat să crească cu doar 4% între 2016 și va avea un impact semnificativ asupra bătrâneții. raportul, adică numărul de persoane în vârstă de muncă pentru fiecare persoană peste vârsta de pensionare. Tinerii susțin membrii mai în vârstă ai populației în mod direct (de exemplu, prin aranjamente de locuit) și financiar (de exemplu, prin impozitare și contribuții la pensie), astfel încât consecințele unui raport redus sunt de amploare. Cu toate acestea, mulți oameni în vârstă susțin populația mai tânără, prin îngrijirea copiilor și a altor persoane în vârstă.

Speranța de viață în lumea dezvoltată este acum prelungită, chiar și la bătrânețe (caseta 7.1); femeile în vârstă de 80 de ani se pot aștepta să trăiască încă 10 ani. Cu toate acestea, ratele dizabilităților și bolilor cronice cresc brusc odată cu îmbătrânirea și au un impact major asupra sănătății și serviciilor sociale. În Marea Britanie, prevalența raportată a unei boli cronice sau a unui handicap suficient pentru a restricționa activitățile zilnice este de

aproximativ 25% la cei cu vârsta cuprinsă între 50-64 de ani, dar este de 66% la bărbați și 75% la femeile cu vârsta peste 85 de ani.

Deși proporţia populației cu vârsta peste 65 de ani este mai mare în ţările dezvoltate, două treimi din populația mondială a persoanelor cu vârsta peste 65 de ani locuiește în prezent în ţările în curs de dezvoltare, iar aceasta se estimează că va crește la 75% în 2025. Rata de îmbătrânire a populației este mult mai rapidă în țările în curs de dezvoltare (Fig. 7.1) și astfel au mai puțin timp să se adapteze la impactul său.

ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE FUNCȚIONALĂ

Biologia îmbătrânirii

Îmbătrânirea poate fi definită ca o acumulare progresivă pe parcursul vieții de defecte moleculare aleatorii care se acumulează în țesuturi și celule. În cele din urmă, în ciuda multiplelor mecanisme de reparare și întreținere, acestea au ca rezultat afectarea funcțională a țesuturilor și organelor asociată cu vârsta.

Multe gene contribuie probabil la îmbătrânire, cele care determină durabilitatea și menținerea liniilor de celule somatice deosebit de importante. Cu toate acestea, factorii genetici reprezintă doar aproximativ 25% din variația duratei de viață umană; factorii nutriționali și de mediu determină restul.

O contribuție majoră la deteriorarea moleculară aleatorie este adusă de speciile reactive de oxigen produse în timpul metabolismului oxigenului pentru a produce energie celulară. Acestea provoacă daune oxidative în mai multe locuri:

ADN-ul cromozomial nuclear, care provoacă mutații și deleții care conduc în cele din urmă la o funcție aberantă a genei și la potențialul de malignitate.

Telomerii, care sunt regiunile terminale protectoare ale cromozomilor care se scurtează cu fiecare diviziune celulară

deoarece telomeraza (care copiază capătul catenei 3' a ADN-ului liniar din celulele germinale) este absentă în celulele somatice. Când telomerii sunt suficient de erodați, celulele nu se mai divizează. S-a sugerat că telomerii reprezintă un „ceas biologic" care previne diviziunea celulară necontrolată și cancerul. Telomerii sunt scurtați în special la pacienții cu îmbătrânire prematură din cauza sindromului Werner, în care ADN-ul este deteriorat din cauza lipsei unei helicaze.

ADN-ul mitocondrial și peroxidarea lipidelor, ducând la reducerea producției de energie celulară și în cele din urmă la moartea celulelor.

Proteine - de exemplu cele care cresc formarea de produse finale avansate de glicozilare din reacțiile spontane dintre proteine și zaharuri. Aceste dăunează structura și funcția proteinei afectate, care devine rezistentă la descompunere.

Rata cu care apar daune este maleabilă și aici are loc interacțiunea cu mediul, în special cu nutriția. Există dovezi în unele organisme că această interacțiune este mediată de căile de semnalizare a insulinei. Inflamația cronică joacă, de asemenea, un rol important, din nou, parțial, stimulând producția de specii reactive de oxigen.

Anatomie și fiziologie funcțională

Modificări fiziologice ale îmbătrânirii

Caracteristicile fiziologice ale îmbătrânirii normale au fost identificate prin examinarea populațiilor lipsite de boală de persoane în vârstă, pentru a separa efectele patologiei de cele datorate numai timpului. Cu toate acestea, proporția persoanelor în vârstă care îmbătrânesc fără boală scade în cele din urmă la niveluri foarte scăzute, astfel încât utilizarea termenului „normal" devine discutabilă. Există o creștere marcată a variației inter-individuale a funcției odată cu îmbătrânirea; multe procese fiziologice se deteriorează substanțial atunci când sunt măsurate la nivelul populațiilor, dar unii indivizi prezintă schimbări mici sau deloc. Această eterogenitate este un semn distinctiv al îmbătrânirii, ceea ce înseamnă că fiecare persoană trebuie evaluată individual și că nu se poate aplica fără gândire același management tuturor persoanelor de o anumită vârstă.

Deși unele influențe genetice contribuie la eterogenitate, factorii de mediu, cum ar fi sărăcia, alimentația, exercițiile fizice, fumatul de țigară și abuzul de alcool, joacă un rol important, iar un stil de viață sănătos ar trebui încurajat chiar și când s-a atins vârsta înaintată.

Efectele îmbătrânirii nu sunt de obicei suficiente pentru a interfera cu funcția organelor în condiții normale, dar capacitatea de rezervă este semnificativ redusă. Câteva schimbări

Consecințe clinice

SNC

Pierderea neuronului

Degenerescenta cohleara

Rigiditate crescută a lentilei

Opacificarea lentilelor

Pierderea celulelor cornului anterior

Pierderea coloanei dorsale

Timpi de reacție încetiniți

Sistemul respirator

Elasticitate pulmonară redusă și sprijin alveolar

Rigiditate crescută a peretelui toracic

Nepotrivire V/Q crescută

Tuse și acțiune ciliară reduse

Sistemul cardiovascular

Frecvența cardiacă maximă redusă

Dilatarea aortei

Elasticitate redusă a vaselor de conductă/capacitate

Număr redus de miocite de stimulare în nodul sinoatrial

Sistemul endocrin

Deteriorarea funcției celulelor p pancreatice

Sistemul renal

Pierderea nefronilor

Rata de filtrare glomerulară redusă

Funcție tubulară redusă

Sistemul gastrointestinal

Motilitate redusă

Oasele

Densitatea minerală osoasă redusă

SNC

Risc crescut de delir

Presbiacuzie/pierderea auzului cu ton înalt

Prezbiopie/vedere anormală de aproape

Cataractă

Slăbiciune musculară și pierdere

Poziție redusă și senzație de vibrație

Risc crescut de cădere

Sistemul respirator

Capacitate vitală redusă și flux expirator maxim

Volum rezidual crescut

Volumul de rezervă inspiratorie redus

Saturația arterială redusă în oxigen

Risc crescut de infecție

Sistemul cardiovascular

Toleranță redusă la efort

Arcul aortic lărgit pe radiografie

Presiunea pulsului lărgit

Risc crescut de hipotensiune posturală

Risc crescut de fibrilație atrială

Sistemul endocrin

Risc crescut de afectare a toleranței la glucoză

Sistemul renal

Echilibrul lichidelor afectat

Risc crescut de deshidratare/supraîncărcare

Metabolismul și excreția medicamentelor afectate

Sistemul gastrointestinal

Constipaţie

Oasele

Risc crescut de osteoporoză

Fig. 7.2 Caracteristici și consecințe ale îmbătrânirii normale.

de îmbătrânire, cum ar fi depigmentarea părului, nu au nicio semnificație clinică. Figura 7.2 prezintă mulți factori care sunt importanți clinic.

fragilitate

Fragilitatea este definită ca pierderea capacității unui individ de a rezista la stres minore, deoarece rezervele în funcție de mai multe sisteme de organe sunt atât de sever reduse încât chiar și o boală banală sau o reacție adversă la medicamente poate duce la insuficiență de organ și la moarte. Aceleași stres ar provoca puțină supărare la o persoană aptă de aceeași vârstă.

Este important să înțelegem diferența dintre „dizabilitate", „comorbiditate" și „fragilitate". Dizabilitatea indică pierderea stabilită a funcției (de exemplu mobilitatea; vezi Caseta 7.13, p. 176), în timp ce fragilitatea indică o vulnerabilitate crescută la pierderea funcției. Invaliditatea poate apărea dintr-un singur eveniment patologic (cum ar fi un accident vascular cerebral) la o persoană altfel sănătoasă. După recuperare, funcția este în mare parte stabilă, iar pacientul poate fi în stare bună de sănătate. Când fragilitatea și dizabilitatea coexistă, funcția se deteriorează semnificativ chiar și cu o boală minoră, în măsura în care pacientul nu se mai poate descurca independent. În mod similar, comorbiditatea (numărul de diagnostice prezente) nu este echivalentă cu fragilitatea; este foarte posibil să existe mai multe diagnostice fără impact major asupra rezervei homeostatice.

Din păcate, termenul „fragil" este adesea folosit destul de vag, uneori pentru a justifica lipsa unei investigații și intervenții adecvate la persoanele în vârstă. Cu toate acestea, poate fi identificat în mod specific prin evaluarea funcției într-un număr de domenii. Există două abordări principale pentru evaluarea fragilității: măsurarea funcției fiziologice într-un număr de domenii (de exemplu, scorul Fried Frailty, Caseta 7.2) sau un scor bazat pe numărul de deficite sau probleme - de exemplu, scorul Rockwood.

Persoanele în vârstă fragile beneficiază în special de o abordare clinică care abordează atât boala acută precipitantă, cât și pierderea lor subiacentă a rezervelor. Este posibil să se prevină pierderea ulterioară a funcției printr-o intervenție timpurie; de exemplu, o femeie

fragilă cu infarct miocardic va beneficia de investigații cardiace specifice și de tratament medicamentos, dar poate beneficia și mai mult de un program de exerciții fizice pentru îmbunătățirea funcției musculo-scheletice, a echilibrului și a capacității aerobe, cu suport nutrițional pentru restabilirea greutății pierdute. Stabilirea nivelului de fragilitate al pacientului ajută, de asemenea, la luarea deciziilor privind investigarea și managementul ulterioare, precum și nevoia de reabilitare.

• Rezistența mânerului la 20% din persoanele în vârstă sănătoase

Viteza de mers în 20% de jos din distribuția persoanelor vârstnice sănătoase

Epuizare auto-raportată

Inactiv fizic

Pierdere în greutate cel puțin 6 kg în decurs de 1 an

Pacientul este definit ca fiind fragil dacă sunt prezenți 3 sau mai mulți factori.

INVESTIGAȚII

Evaluare geriatrică cuprinzătoare

Deși nu este strict o investigație, unul dintre cele mai puternice instrumente în managementul persoanelor în vârstă este Evaluarea Geriatrică Cuprinzătoare, care identifică toți factorii relevanți care contribuie la prezentarea acestora (p. 166). La pacienții fragili cu patologie multiplă, poate fi necesar să se efectueze evaluarea în etape pentru a permite rezistența lor redusă. Rezultatul ar trebui să fie un plan de management care nu numai să abordeze problemele acute prezente, ci și să îmbunătățească starea generală de sănătate și funcția pacientului (Caseta 7.3).

Evaluarea Geriatrică Cuprinzătoare este efectuată de o echipă multidisciplinară (p. 167). O astfel de abordare a fost introdusă de Dr. Marjory Warren la Spitalul West Middlesex din Londra în anii 1930; Evaluarea ei cuprinzătoare și reabilitarea bătrânilor presupus incurabili, pe termen lung, imobilizați la pat au revoluționat abordarea profesiei medicale față de persoanele în vârstă și fragile și au pus bazele specialității moderne de medicină geriatrică.

EBM 7.3 Evaluare geriatrică cuprinzătoare

„Evaluarea geriatrică cuprinzătoare pentru pacienți internați reduce mortalitatea pe termen scurt și crește șansa ca pacienții să trăiască acasă pe termen lung”.

• Ellis G, Langhorne P. Br Med Bull 2005; 71: 45-59.

Deciziile privind investigarea

Diagnosticul precis este important la toate vârstele, dar este posibil ca persoanele în vârstă fragile să nu poată tolera procedurile îndelungate sau invazive și pot fi dezvăluite diagnostice pentru care pacienții nu ar putea rezista la tratament intensiv sau agresiv. Pe de altă parte, dizabilitatea nu ar trebui niciodată respinsă ca fiind doar din cauza vârstei. De exemplu, ar fi o greșeală să furnizezi un pacient care nu mai poate urca scările cu un lift, atunci când teste simple ar fi evidențiat osteoartrita de șold și deficiență de vitamina D, pentru care un tratament adecvat i-ar fi redat puterea. Deci, cum decid medicii când și cât de departe să investigheze?

Starea generală de sănătate a pacientului

Are acest pacient capacitatea fizică și psihică de a tolera investigația propusă? Are capacitatea aerobă de a face bronhoscopie? O va împiedica confuzia să rămână nemișcată în scanerul pentru imagistică prin rezonanță magnetică (RMN)? Cu cât un pacient are mai multe comorbidități, cu atât este mai puțin probabil ca el sau ea să poată rezista unei intervenții invazive.

Ancheta va modifica conducerea?

Ar fi pacientul apt pentru sau ar beneficia de tratamentul care ar fi indicat dacă investigația s-ar dovedi pozitivă? Prezența comorbidității este mai importantă decât vârsta în sine în determinarea acestui lucru. Când un pacient cu

insuficiența cardiacă severă și un accident vascular cerebral anterior invalidant prezintă o leziune în masă suspectă la radiografie toracică, investigarea amănunțită și stadializarea pot să nu fie adecvate dacă nu este apt pentru o intervenție chirurgicală, radioterapia radicală sau chimioterapie. Pe de altă parte, dacă același pacient s-a prezentat cu disfagie, investigarea cauzei ar fi importantă, deoarece ar putea tolera tratamentul endoscopic (de exemplu, pentru a atenua un carcinom esofagian obstructiv).

Opiniile pacientului și ale familiei

Persoanele în vârstă pot avea opinii puternice despre amploarea investigației și tratamentul pe care doresc să-l primească, iar acestea ar trebui căutate de la început. Dacă pacientul dorește, pot fi luate în considerare părerile rudelor. Dacă pacientul nu este capabil să-și exprime o părere sau nu are capacitatea de a lua decizii din cauza deficiențelor cognitive sau a dificultăților de comunicare, atunci contribuția rudelor devine deosebit de utilă. Aceștia pot fi capabili să ofere informații despre opiniile exprimate anterior de pacient sau despre ceea ce pacientul și-ar fi dorit în circumstanțele actuale. Cu toate acestea, familiile nu ar trebui să se simtă niciodată responsabile pentru deciziile dificile.

Directive prealabile

Directivele prealabile sau „testamentele de viață” sunt declarații făcute de adulți într-un moment în care aceștia au capacitatea de a decide asupra intervențiilor pe care le-ar refuza sau le-ar accepta în viitor, în cazul în care nu vor mai putea lua decizii sau le-ar comunica. O

directivă prealabilă nu poate autoriza un medic să facă ceva ilegal, iar medicii nu sunt obligați să ofere un anumit tratament solicitat dacă, în opinia lor profesională, acesta nu este adecvat din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, orice refuz anticipat al tratamentului, făcut atunci când pacientul a fost capabil să ia decizii bazate pe informații adecvate despre implicațiile acestora, este obligatoriu din punct de vedere juridic în Marea Britanie. Trebuie respectat atunci când se aplică în mod clar circumstanțelor prezente ale pacientului și când nu există niciun motiv să creadă că pacientul sa răzgândit.

PREZENTAREA PROBLEMELOR ÎN MEDICINA GERIATRICĂ

Caracteristici de prezentare a problemelor la bătrânețe

Practica bazată pe probleme este esențială pentru medicina geriatrică. Majoritatea problemelor sunt multifactoriale și rareori există un singur diagnostic unificator. Trebuie luați în considerare toți factorii care contribuie și atenția la detalii este primordială. Doi pacienți care au aceeași problemă de prezentare pot avea diagnostice complet disparate. Este necesară o vastă cunoaștere a medicinei pentru adulți, deoarece boala în oricare dintre sistemele de organe, și adesea în multe dintre acestea, trebuie gestionată în același timp. Există o serie de caracteristici care sunt specifice pacienților în vârstă.

Prezentare târzie

Mulți oameni (de toate vârstele) acceptă starea de rău ca urmare a îmbătrânirii și pot tolera simptomele pentru perioade lungi înainte de a solicita sfatul medicului. Comorbiditățile pot contribui, de asemenea, la prezentarea tardivă; la un pacient a cărui mobilitate este limitată de un accident vascular cerebral, angina se poate prezenta numai atunci când boala coronariană este avansată, deoarece pacientul nu a putut să facă exerciții fizice suficient pentru a provoca simptome într-un stadiu mai devreme.

Prezentare atipica

Infecția se poate prezenta cu delir și fără indicații clinice asupra sistemului de organe afectat. Accidentul vascular cerebral se poate prezenta mai degrabă cu căderi decât cu simptome de slăbiciune focală. Infarctul miocardic se poate prezenta ca slăbiciune și oboseală, fără durere toracică sau dispnee. Motivele acestor prezentări atipice nu sunt întotdeauna ușor de stabilit. Percepția durerii este alterată la bătrânețe, ceea ce poate explica de ce infarctul miocardic se prezintă în alte moduri. Răspunsul piretic este tocit la bătrânețe, astfel încât infecția poate să nu fie evidentă la început. Deficiența cognitivă poate limita capacitatea pacientului de a prezenta un istoric al simptomelor clasice.

Boală acută și modificări ale funcției

Prezentările atipice la pacienții vârstnici fragili includ „eșecul de a face față”, „găsit pe podea”, „confuzie” și „în afara picioarelor”, dar acestea nu sunt diagnostice. Trebuie luată întotdeauna în considerare posibilitatea ca o boală acută să fi fost factorul precipitant. Pentru a stabili dacă starea curentă a pacientului este o schimbare față de nivelul său

obișnuit de funcționare, este util să întrebați o rudă sau un îngrijitor (la telefon dacă este necesar). Investigațiile care vizează descoperirea unei boli acute nu vor fi fructuoase la un pacient a cărui funcție s-a deteriorat de câteva luni, dar sunt importante dacă funcția s-a schimbat brusc.

Patologie multiplă

Prezentările la pacienții în vârstă au un diagnostic diferențial mai divers, deoarece patologia multiplă este atât de frecventă. Există adesea o serie de cauze pentru orice problemă, iar efectele adverse ale medicamentelor contribuie adesea. Un pacient poate cădea din cauza osteoartritei genunchilor, a hipotensiunii posturale din cauza terapiei diuretice pentru hipertensiune arterială și a vederii slabe din cauza cataractei. Toți acești factori trebuie abordați pentru a preveni căderile ulterioare, iar acest principiu este valabil pentru majoritatea problemelor obișnuite care apar la bătrânețe.

Abordarea prezentării problemelor la bătrânețe

Din motive de claritate, problemele frecvente de prezentare sunt descrise individual, dar în viața reală, pacienții mai în vârstă prezintă adesea mai multe în același timp, în special confuzie, incontinență și căderi. Acestea au unele cauze subiacente și se pot precipita reciproc.

Abordarea celor mai prezente probleme la bătrânețe poate fi rezumată după cum urmează:

Obțineți un istoric colateral. Aflați starea obișnuită a pacientului (de exemplu, mobilitate, stare cognitivă) de la o rudă sau un îngrijitor. Sunați pe acești oameni prin telefon dacă nu sunt prezenți.

Verificați toate medicamentele. Au existat modificări recente?

Căutați și tratați orice boală acută. Vezi Caseta 7.4.

Identificați și inversați factorii de risc predispozanți. Acestea depind de problema prezentată.

Investigații de screening pentru boală acută

Uree și electroliți, teste funcționale hepatice, calciu și glucoză

Radiografia toracică

Electrocardiogramă

Proteina C reactivă: marker util pentru infecția ocultă sau boala inflamatorie

Hemoculturi dacă sunt pirexiale

Slăbiciune musculară

Istoria căderilor

Anormalitate de mers sau echilibru

Utilizarea unui ajutor pentru mers

Deficiență vizuală

Artrită

Căderi

Aproximativ 30% dintre cei peste 65 de ani cad în fiecare an, această cifră crescând la peste 40% la cei peste 80 de ani. Deși doar 10-15% dintre căderi au ca rezultat răni grave, ele sunt cauza a peste 90% dintre fracturile de șold la această grupă de vârstă, agravate de prevalența în creștere a osteoporozei. Căderile duc, de asemenea, la pierderea încrederii și a fricii, și sunt adesea „paca finală" care o face pe o persoană în vârstă să decidă să se mute la îngrijirea instituțională. Managementul va varia în funcție de cauza subiacentă.

Boală acută

Căderile sunt una dintre manifestările atipice clasice ale bolii acute la persoanele fragile. Rezervele reduse în funcția neurologică a persoanelor în vârstă înseamnă că aceștia sunt mai puțin capabili să-și mențină echilibrul atunci când sunt provocați de o boală acută. Suspiciunea ar trebui să fie ridicată atunci când căderile au apărut brusc pe o perioadă de câteva zile. Bolile de bază frecvente includ infecția, accidentul vascular cerebral, tulburările metabolice și insuficiența cardiacă. Sunt necesare o examinare și o investigație amănunțită (a se vedea caseta 7.4). De asemenea, este important să se stabilească dacă vreun medicament care precipită căderi, cum ar fi un agent psihotrop sau hipotensiv, a fost început recent. Odată ce boala acută de bază a fost tratată, căderile se pot opri.

Pene de curent

O proporție dintre persoanele în vârstă care „căd" au avut, de fapt, un episod sincopal. O istorie colaterală de la un martor este de cea mai mare importanță pentru oricine se prăbușește; oamenii care își pierd cunoștința nu își amintesc întotdeauna că au făcut-o. Dacă pacientul sau martor sugerează pierderea conștienței, este important să se efectueze investigații adecvate (pag. 554 și 1157).

Căderi mecanice și recurente

Printre pacienții care s-au împiedicat sau nu sunt siguri cum au căzut, cei care au căzut de mai multe ori în ultimul an și cei care sunt instabili în timpul unui test de „trezire și plecare" (p. 167) necesită o evaluare suplimentară. Pacienții cu căderi recurente sunt de obicei

fragili, cu probleme medicale multiple și dizabilități cronice. Evident, astfel de pacienți pot prezenta o cădere rezultată dintr-o boală acută sau sincopă, dar vor rămâne expuși riscului de căderi ulterioare chiar și atunci când boala acută s-a rezolvat. Ar trebui luați în considerare factorii de risc pentru cădere (caseta 7.5). Dacă sunt identificate probleme cu forța musculară, echilibrul, vederea sau funcția cognitivă, cauzele acestora trebuie identificate printr-o investigație specifică, iar tratamentul trebuie început, dacă este cazul. Evaluarea atentă a mersului pacientului poate oferi

7.6 Mers anormal și cauze probabile

indicii importante pentru un diagnostic de bază (caseta 7.6). Patologiile comune identificate includ boala cerebrovasculară (cap. 27), boala Parkinson (p. 1195) și osteoartrita articulațiilor care poartă greutăți (p. 1081). Factorii de risc de osteoporoză trebuie, de asemenea, căutați și scanarea densității osoase prin absorbție cu raze X cu energie duală (DEXA) la toți pacienții mai în vârstă care au căderi recurente, în special dacă au suferit deja o fractură (p. 1065).

Prevenirea căderilor și fracturilor

Căderile pot fi prevenite prin intervenția factorilor de risc multipli (Caseta 7.7). Cea mai eficientă intervenție este antrenamentul de echilibru și forță de către kinetoterapeuți; o alternativă cu dovezi bune este antrenamentul tai chi. O evaluare a mediului de acasă al pacientului pentru pericole ar trebui să fie efectuată de un terapeut ocupațional, care poate oferi, de asemenea, alarme personale, astfel încât pacienții să poată solicita ajutor în cazul în care ar cădea din nou. Raționalizarea medicamentelor psihotrope poate ajuta la reducerea sedării, deși mulți pacienți mai în vârstă sunt reticenți în a opri hipnoticele. Dacă este prezentă hipotensiunea posturală (definită ca o scădere a tensiunii arteriale de > 20 mmHg sistolice sau > 10 mmHg diastolică în poziție în decubit dorsal), reducerea sau oprirea medicamentelor hipotensive poate fi utilă. Dovezile care susțin eficacitatea altor intervenții pentru hipotensiunea posturală lipsesc, dar medicamentele, inclusiv fludrocortizon și midodrina, sunt uneori folosite pentru a încerca să amelioreze amețelile în picioare. Intervențiile simple, cum ar fi ochelari noi pentru corectarea acuității vizuale și podologia, pot avea, de asemenea, un impact semnificativ asupra funcției la cei care cad.

Dacă osteoporoza este diagnosticată, trebuie începută terapia medicamentoasă specifică (p. 1122). La pacienţii aflaţi în îngrijire instituţională, administrarea de calciu şi vitamina D3 are

EBM 7'7 Intervenţii bazate pe ev'denţă pentru prevenirea căderilor Vl la persoanele în vârstă

Antrenament de forță și echilibru individualizat sau de grup sau tai chi

Raționalizarea medicamentelor, în special a medicamentelor psihotrope

Corectarea deficienței de vedere, în special extracția cataractei

Evaluarea pericolelor pentru mediu la domiciliu și educație privind siguranța

Suplimente de calciu și vitamina D pentru cei aflați în îngrijire instituțională

Gillespie LD, şi colab. Intervenții pentru prevenirea căderilor la persoanele în vârstă care locuiesc în comunitate. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2012, art. nu. CD007146.

Cameron ID, și colab. Intervenții pentru prevenirea căderilor la persoanele în vârstă din instituțiile de îngrijire și spitale. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2010, art. nu. CD005465.

S-a demonstrat că reduce atât rata căderilor, cât și rata fracturilor, prin efecte atât asupra densității minerale osoase, cât și asupra funcției neuromusculare. Ele nu sunt eficiente la cei cu osteoporoză care trăiesc în comunitate, la care bifosfonații sunt terapie de primă linie.

În Marea Britanie, politica guvernamentală și ghidurile Institutului Național pentru Sănătate și Excelență Clinică (www.nice.org.uk) pentru prevenirea căderilor au condus la dezvoltarea unor servicii specifice de prevenire a căderilor și a fracturilor în multe părți ale țării.

Ameţeală

Amețelile sunt foarte frecvente, afectând cel puțin 30% dintre cei cu vârsta peste 65 de ani în sondajele comunitare. Amețelile pot fi invalidante în sine și reprezintă, de asemenea, un factor de risc pentru cădere. Amețeala acută este relativ simplă și cauzele comune includ:

hipotensiune arterială cauzată de aritmie, infarct miocardic, sângerare gastrointestinală sau embolie pulmonară

debutul accidentului vascular cerebral în fosa posterioară

neuronită vestibulară.

Deși persoanele în vârstă prezintă mai frecvent amețeli recurente și adesea le este dificil să descrie senzația pe care o experimentează, cel mai eficient mod de a stabili cauza (cauzele) problemei este totuși de a determina care dintre următoarele este predominant (chiar dacă sunt prezente mai multe):

amețeli, care sugerează o perfuzie cerebrală redusă

vertij, care sugerează o boală labirintică sau a trunchiului cerebral (p. 1167)

instabilitate/echilibrul deficitar, care sugerează o boală articulară sau neurologică.

La pacienții cu vertij, trebuie luate în considerare boala cardiacă structurală (cum ar fi stenoza aortică) și aritmia, dar tulburările de control cardiovascular autonom, cum ar fi sindromul vasovagal și hipotensiunea posturală, sunt cele mai frecvente cauze la bătrânețe.

Medicamentele hipotensive le pot exacerba. Investigații și tratament ulterioare sunt descrise la pagina 1157.

Vertijul la pacienții în vârstă se datorează cel mai frecvent vertijului pozițional benign (p. 1158), dar dacă sunt prezente alte simptome sau semne ale trunchiului cerebral, este necesară RMN-ul creierului pentru a exclude o leziune a unghiului cerebelo-pontin.

Delir

Delirul este un sindrom de disfuncție cognitivă tranzitorie, reversibilă. Este foarte frecventă, afectând până la 30% dintre pacienții vârstnici internați în spital, fie la internare, fie în timpul spitalizării. Este asociată cu rate ridicate de mortalitate, complicații și instituționalizare și cu durate mai lungi de ședere. Factorii de risc sunt prezentați în Caseta 7.8. Fiziopatologia lui este neclară; se poate datora în parte efectului eliberării crescute de cortizol în bolile acute sau poate reflecta o sensibilitate a neurotransmisiei colinergice la insulte toxice. Termenii mai vechi pentru delir, de exemplu confuzia acută sau starea de confuzie toxică, nu au precizie diagnostică și ar trebui evitați.

Evaluare clinică

Evaluarea are două obiective principale: în primul rând, stabilirea diagnosticului de delir; și în al doilea rând, pentru a identifica toți factorii de precipitare reversibile pentru a permite tratamentul optim.

Delirul poate fi omis, cu excepția cazului în care se efectuează teste cognitive de rutină cu un test mental abreviat, test CLOX sau mini-examen de stare mentală (MMSE; p. 234). Delirul apare adesea la pacienții cu demență și este nevoie de un istoric de la o rudă sau un îngrijitor despre debutul și evoluția confuziei pentru a distinge caracteristicile acute de cele cronice. Metoda de evaluare a confuziei (caseta 7.9) este un instrument util pentru a diagnostica cu acuratețe delirul și pentru a diferenția starea de demență.

Mai multe dintre cauzele precipitante ale delirului (Fig. 7.3) sunt adesea prezente. Simptomele care sugerează o boală fizică, cum ar fi o infecție sau un accident vascular cerebral, ar trebui să fie provocate. Este necesar un istoric precis al consumului de droguri și alcool, în special pentru a stabili dacă medicamentele au fost întrerupte sau începute recent.

Trebuie efectuată o examinare fizică completă, remarcând în special:

7'8 Factori de risc pentru delir

7.9 Cum se pune un diagnostic de delir:
Metoda de evaluare a confuziei (CAM)

Discutați cu pacientul și evaluați:

Cunoașterea (de ex. MMSE, p. 234). Un scor normal face delirul puțin probabil.

Neatenție. Poate pacientul să discute cu tine? Dacă aveți îndoieli, dați 6-7 cifre (între 1 și 9) pentru a vă aminti și repetați-vă înapoi; eșecul sugerează neatenție.

Nivel conștient. Alertă, hiper-alertă sau somnolentă?

Gândire. Vorbirea este divagată? Are sens? Pacientul are halucinații?

Obțineți un istoric colateral (de exemplu de la îngrijitor, asistent medical sau medic generalist):

Cum este pacientul în mod normal?

A existat o deteriorare bruscă, de exemplu în câteva zile?

Confuzia fluctuează pe parcursul zilei?

Luați în considerare diagnosticul. Delirul este prezent dacă există:

Deteriorarea acută a cogniției, care fluctuează în timp ȘI Dovezi de neatenție

CU ORI Dovezi de gândire dezorganizată

SAU Alterarea nivelului de conștiență (fie somnolență/stuporă/comă sau hiper-alertă/agitată/iritabilă)

pirexie și orice semne de infecție în piept, piele, urină sau abdomen

saturația de oxigen

semne de sevraj de alcool, cum ar fi tremor sau transpirație

orice semne neurologice.

Sunt necesare o serie de investigații pentru a identifica cauzele comune (vezi Fig. 7.3).

management

Tratamentul specific al tuturor cauzelor subiacente trebuie început cât mai repede posibil. Cu toate acestea, simptomele delirului necesită și un tratament specific. Pentru a minimiza confuzia și dezorientarea continuă, mediul trebuie menținut bine luminat și nu excesiv de zgomotos, cu ochelarii și aparatele auditive ale pacientului la locul lor. Este nevoie de o îngrijire bună pentru a menține orientarea, a preveni rănile de decubit și căderile și pentru a menține hidratarea, nutriția și continența.

Utilizarea sedativelor trebuie redusă la minimum, deoarece acestea pot precipita delirul. În orice caz, mulți pacienți confuzi sunt mai degrabă letargici și apatici decât agitați. Sedarea este în mare măsură o ultimă soluție și este adecvată numai dacă comportamentul pacienților este periculos

ei înșiși sau alții. Doze mici de haloperidol (0,5 mg de două ori pe zi) sunt încercate mai întâi pe cale orală, iar doza crescută dacă pacientul nu răspunde. Sedarea poate fi administrată intramuscular numai dacă este absolut necesar. La cei cu sevraj de alcool sau cu demență cu corp Lewy (p. 252), trebuie prescris un curs reducător de benzodiazepină. În alte cazuri, benzodiazepinele trebuie evitate, deoarece pot prelungi delirul.

Rezolvarea delirului la bătrânețe poate fi lentă și incompletă. Mulți pacienți nu reușesc să își revină la nivelul lor pre-morbid de cogniție. Delirul poate fi prima prezentare a unei demențe subiacente și este, de asemenea, un factor de risc pentru demența ulterioară.

Incontinență urinară

Incontinența urinară este definită ca pierderea involuntară de urină și vine la asistență medicală atunci când este suficient de gravă pentru a cauza o problemă socială sau de igienă. Apare la toate grupele de vârstă, dar devine mai răspândită la bătrânețe, afectând aproximativ 15% dintre femei și 10% dintre bărbații cu vârsta peste 65 de ani. Poate duce la leziuni ale pielii dacă sunt severe și poate fi restrictivă din punct de vedere social. În timp ce modificările dependente de vârstă ale tractului urinar inferior predispun persoanele în vârstă la incontinență, aceasta nu este o consecință inevitabilă a

Incontinență urinară

Abordați factorii contributivi:

UTI

Constipație severă

Medicamente, de exemplu diuretice

Hiperglicemie

Hipercalcemie

Mobilitate restrânsă

Confuzie acută

Dacă încă incontinent:

Stabiliți modelul pierderii urinare (jurnalul este util)

Măsurați volumul de urină rezidual (prin ultrasunete)

Evaluați prolapsul vaginal și vaginita atrofică (femei)

Evaluarea prostatei prin examen rectal (bărbați)

Debordare

(adică volum rezidual
> 100 ml)
Reducerea chirurgicală a
obstrucției (de exemplu
prostatectomie)
Cateterism
intermitent
dacă nu există obstrucție

Fig. 7.4 Evaluarea și managementul incontinenței urinare la bătrânețe. Vezi, de asemenea, pagina 472 și ghidul NICE privind gestionarea incontinenței la femei: www.nice.org.uk. (UTI = infecție urinară) îmbătrânire și necesită investigații și tratament adecvat. Incontinența urinară este frecvent precipitată de o boală acută la bătrânețe și este de obicei multifactorială (Fig. 7.4).

Managementul inițial constă în identificarea și abordarea factorilor contributivi. Dacă incontinența nu reușește să se rezolve, trebuie urmărite un diagnostic și un tratament suplimentar, așa cum este descris la pagina 472.

Incontinența de urgență se datorează de obicei supraactivității detrusorului și are ca rezultat urgență și frecvență.

Incontinența de efort este aproape exclusivă pentru femei și se datorează slăbiciunii mușchilor planșeului pelvin, care permite scurgerea urinei atunci când presiunea intraabdominală crește, de exemplu la tuse.

Poate fi agravată de vaginită atrofică, asociată cu deficiența de estrogen la bătrânețe, care poate fi tratată cu pesari de estrogen.

Incontinența excesivă este observată cel mai frecvent la bărbații în vârstă cu mărire a prostatei, care obstrucționează ieșirea vezicii urinare.

La pacienții cu boală severă de accident vascular cerebral sau demență, tratamentul poate fi ineficient, deoarece semnalele inhibitorii corticale frontale la golirea vezicii urinare se pierd. Un program de toaletă programat/anunțat poate ajuta. În afară de incontinența prin debordare, cateterismul urinar nu ar trebui să fie niciodată privit ca un management de

primă linie, dar poate fi necesar ca soluție finală dacă pielea perineală este expusă riscului de deteriorare sau calitatea vieții este afectată.

Reacții adverse la medicamente

Reacțiile adverse la medicamente (RAM) și efectele interacțiunilor medicamentoase sunt discutate la paginile 24-28. Acestea pot avea ca rezultat simptome, semne fizice anormale și rezultate alterate ale testelor de laborator (caseta 7.10). Reacțiile adverse sunt cauza a aproximativ 5% din totalul internărilor în spital, dar reprezintă până la 20% din internările la cei cu vârsta peste 65 de ani. Acest lucru se datorează parțial pentru că persoanele în vârstă primesc mult mai multe medicamente prescrise decât persoanele mai tinere. Polifarmacia a fost definită ca utilizarea a patru sau mai multe medicamente; acest lucru ar trebui evitat dacă este posibil, dar nu este întotdeauna inadecvat deoarece multe afecțiuni, cum ar fi hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă, necesită utilizarea mai multor medicamente, iar persoanele în vârstă pot avea mai multe probleme medicale coexistente (Caseta 7.11). Cu toate acestea, cu cât sunt luate mai multe medicamente, cu atât este mai mare riscul unei reacții adverse. Acest risc este agravat de modificările legate de vârstă ale factorilor farmacodinamici și farmacocinetici (p. 18-21) și de mecanisme homeostatice afectate, cum ar fi răspunsurile baroreceptorilor, volumul plasmatic și controlul electroliților. Persoanele în vârstă sunt astfel deosebit de sensibile la medicamente care pot provoca hipotensiune posturală sau depleție de volum (vezi Caseta 7.10). Neaderarea la terapia medicamentoasă crește, de asemenea, odată cu numărul de medicamente prescrise.

Prezentările clinice ale reacțiilor adverse sunt diverse, astfel încât pentru orice problemă care se prezintă la vârsta înaintată trebuie luată întotdeauna în considerare posibilitatea ca medicația pacientului să fie un factor contributiv. Nerecunoașterea acestui lucru poate duce la utilizarea unui alt medicament pentru a trata problema, înrăutățind situația, atunci când cel mai bun mod ar fi oprirea sau reducerea dozei de medicament care ofensează sau găsirea unei alternative.

Revizuirea regulată a medicamentelor este importantă în prevenirea reacțiilor adverse. Pacientul sau îngrijitorul ar trebui să fie rugat să aducă toate medicamentele pentru revizuire, mai degrabă decât medicul să se bazeze pe înregistrările anterioare. Acele medicamente care nu mai sunt necesare sau sunt contraindicate pot fi întrerupte.

Alte probleme la bătrânețe

Există o gamă largă de alte probleme care se prezintă la persoanele în vârstă și se prezintă la multe specialități medicale. Îngrijirea la sfârșitul vieții este o fațetă importantă a practicii clinice la bătrânețe și este discutată la pagina 290. Secțiunile relevante din alte capitole sunt menționate în Caseta 7.12.

În cadrul fiecărui capitol, casetele „La bătrânețe” evidențiază domeniile în care prezentarea sau managementul diferă

7.13 Clasificarea internațională a funcționării și dizabilității

Cum se evaluează nevoile de reabilitare folosind indicele Barthel modificat (versiunea în 20 de puncte) Mobilitate

Independent = 3 Are nevoie de ajutor = 2 Independent de scaun cu rotile = 1 Imobil = 0

Scări

Independent = 2 Are nevoie de ajutor = 1 Incapabil = 0

Transferuri (de ex. de la pat la scaun)

Independent = 3 Are nevoie de ajutor minor = 2 Are nevoie de ajutor major = 1 Incapabil = 0

vezica urinara

Continent = 2 Incontinență ocazională = 1 Incontinent = 0

Intestinele

Continent = 2 Incontinență ocazională = 1 Incontinent = 0

Îngrijirea

Independent = 1 Are nevoie de ajutor = 0

Utilizarea toaletei

Independent = 2 Are nevoie de ajutor = 1 Incapabil = 0

Hrănire

Independent = 2 Are nevoie de ajutor = 1 Incapabil = 0

Îmbrăcarea

Independent = 2 Are nevoie de ajutor = 1

Complet dependent = 0

Baie

Independent = 1 Are nevoie de ajutor = 0

Scorul total reflectă gradul de dependență; scorurile de 14 și peste sunt de obicei în concordanță cu viața în

comunitate; scorurile sub 10 sugerează că pacientul este puternic
dependent de îngrijitori.

Informații suplimentare și mulțumiri

• Reevaluare. Există o reevaluare continuă a funcției pacientului și progresul către obiective de către echipa de reabilitare, pacient și îngrijitor. Ca urmare, intervențiile pot fi modificate.

Lucru în echipă multidisciplinar

Echipa de bază de reabilitare include toți membrii echipei multidisciplinare (p. 167). Alții pot fi implicați, de exemplu audiometria pentru corectarea deficiențelor de auz, podologia pentru problemele piciorului și ortezele în care este necesară o proteză sau o atele. O bună comunicare și respectul reciproc sunt esențiale. Întâlnirile regulate ale echipei permit împărtășirea evaluărilor, acordul asupra obiectivelor și intervențiilor de reabilitare, evaluarea progresului și planificarea pentru externarea pacientului la domiciliu. Reabilitarea nu este atunci când medicul ordonă „fizioterapie" sau „o vizită la domiciliu" și nu mai are niciun rol.

Rezultatele reabilitarii

Există dovezi că reabilitarea îmbunătățește rezultatele funcționale la persoanele în vârstă după o boală acută, un accident vascular cerebral și o fractură de șold. De asemenea, reduce mortalitatea după accident vascular cerebral și fractură de șold. Aceste beneficii provin din intervenții complexe cu mai multe componente, dar terapia ocupațională pentru îmbunătățirea ADL-urilor personale și intervențiile individualizate de exerciții s-au dovedit acum a fi eficiente în îmbunătățirea rezultatului funcțional în sine.

Informații suplimentare și mulțumiri

Procesul de reabilitare

Reabilitarea este un proces de rezolvare a problemelor axat pe îmbunătățirea funcției fizice, psihologice și sociale a pacientului. Aceasta presupune:

Evaluare. Natura și amploarea problemelor pacientului pot fi identificate folosind cadrul din Caseta 7.13. Scale de evaluare specifice, cum ar fi Scala de mobilitate a persoanelor în vârstă sau Indexul Barthel al activităților din viața de zi cu zi (caseta 7.14), sunt utile pentru cuantificarea componentelor dizabilității, dar este necesară o evaluare suplimentară pentru a determina cauzele care stau la baza sau intervențiile necesare la pacienții individuali.

Stabilirea obiectivelor. Obiectivele trebuie să fie specifice problemelor pacientului, realiste și convenite între pacient și echipa de reabilitare.

Intervenție. Aceasta include tratamentele active necesare atingerii obiectivelor stabilite și menținerii sănătății și calității vieții pacientului. Intervențiile includ tratament practic de

către terapeuți folosind o abordare funcțională, orientată spre sarcini pentru a îmbunătăți activitățile de zi cu zi, precum și sprijin psihologic și educație. Accentul pe tipul de intervenție va fi individualizat, în funcție de dizabilitățile pacientului, starea psihologică și progresul. Pacientul și îngrijitorul(i) trebuie să fie participanți activi.

Site-uri web

http://profane.co Prevention of Falls Network Earth: se concentrează pe prevenirea căderilor și îmbunătățirea stabilității posturale la persoanele în vârstă.

www.americangeriatrics.org Societatea Americană de Geriatrie. Educație, vignete de carieră de la geriatri, advocacy și ghiduri clinice.

www.bgs.org.uk British Geriatrics Society: publicații utile despre gestionarea problemelor comune la persoanele în vârstă și link-uri către alte site-uri web relevante.

www.eugms.org Societatea de Medicină Geriatrică a Uniunii Europene. Cercetare, documente de poziție și resurse educaționale.

www.iagg.info Asociația Internațională de Gerontologie și Geriatrie. Promovarea îngrijirii persoanelor în vârstă și a științei gerontologiei la nivel global; resurse de cercetare, politici și educaționale.

www.knowledge.scot.nhs.uk/effectiveolderpeoplecare. aspx Colectează și rezumă dovezile Cochrane pentru cele mai bune practici în îngrijirea sănătății și reabilitarea persoanelor în vârstă fragile.

Mulțumiri de cifre

Pagina 166 inserturi (Mână irosită, cifoză) Afzal Mir M. Atlas de diagnostic clinic. a 2-a edn. Edinburgh: Saunders; 2003; drepturi de autor Elsevier; (purpură senilă) CD Forbes, Jackson WF. Medicina clinica. a 3-a edn. Edinburgh: Mosby; 2004 (p. 438, Fig. 10.101); drepturi de autor Elsevier; (Ulcerație venoasă) Giovanni Mosti, Clinics in Plastic Surgery, 2012, 39(3): 269-280, Figura 1; copyright © 2012 Elsevier Inc.; toate reproduse cu permisiunea.

Factorii de mediu și nutriționali în boală

GR Nimmo T. Walsh

Boală critică

EXAMENUL CLINIC AL PACIENTULUI CRIT BOLN

Evaluare inițială și resuscitare ©Căi aeriene libere

Nu: înclinarea capului, ridicarea bărbiei

Da: luați prezentarea istoriei

© Respirație

Îndurerat? Da: oxigen

Frecvența respiratorie: oxigen dacă este tahipneică Auscultare: salbutamol nebulizat dacă respirație șuierătoare

Monitorizați SpO2

Obțineți gaze din sângele arterial și radiografie toracică

C Circulaţie

Frecvența pulsului, ritmul și volumul Monitor ECG al tensiunii arteriale

Verificați perfuzia periferică

Stabiliți accesul IV și administrați lichid. Obțineți imediat sânge* și ECG cu 12 derivații

©Dizabilitati

Stabiliți Scorul de Comă Glasgow (GCS): dacă este redus, excludeți hipoglicemia Verificați pupilele și membrele pentru semne focale

Dovezi

Căutați informații pentru a evalua severitatea și pentru a stabili diagnosticul

Examinare: vizați inițial sistemele care pot oferi cele mai multe informații, de exemplu piept și inimă dacă prezentarea este cu dificultăți de respirație

ABG, potasiu, glucoză, hemoglobină, lactat

RESPONDER AVANSAT/INTENSIVIST

Reevaluare și gestionare ulterioară O cale respiratorie compromisă

Luați în considerare intubarea și ventilația

Dați mai mult oxigen ©Respirație

Eșecul de oxigenare: dați mai mult oxigen; presiune pozitivă continuă în căile respiratorii (CPAP)

Insuficiență respiratorie: ventilație non-invazivă (VNI); intubație și ventilație

©Soc

Acces IV cu diametru mare Reanimare volum Inserţie linie arterială Inserţie linie centrală Monitorizare Medicamente vasoactive

GCS redus

A + B + C și

Este necesară scanarea CT?

E Extractă

La UTI sau HDU, după caz

Planificați un transport sigur

©Investigații ulterioare și examinare completă

FBC, biochimie acută, coagulare, culturi, investigații de specialitate vizate

RECUNOAȘTEREA PACIENTULUI CRICE BOLNAT

Semne respiratorii

Stop respirator

Căile respiratorii amenințate sau obstrucționate

Stridor, recesiune intercostală, respirație paradoxală (model de balansoar)

Frecvența respiratorie < 8 sau > 35/min

Detresă respiratorie: utilizarea muşchilor accesorii; incapabil să vorbească în propoziţii complete

SpO2 < 90% la oxigen cu concentrație mare

Creșterea PaCO2 > 7 kPa (52,5 mmHg) sau > 2 kPa

(> 15 mmHg) peste „normal” cu acidoză

Semne cardiovasculare

Stop cardiac

Frecvența pulsului < 40 sau > 140 bpm

Tensiunea arterială sistolică < 100 mmHg

Perfuzie periferică slabă

Dovezi de livrare inadecvată a oxigenului

Acidoza metabolica

Hiperlactatemie

Răspuns slab la resuscitarea volumului

Oligurie < 0,5 ml/kg/h (verificați ureea, creatinina, K+)

Semne neurologice

Căile respiratorii amenințate sau obstrucționate

Absenta gag sau reflex de tuse

Eșecul menținerii PaO_2 normale

și $PaCO_2$

Nerespectarea comenzilor

GCS < 10

Scăderea bruscă a nivelului de conștiință

(GCS cu > 2 puncte)

Convulsii repetate sau prelungite

Recunoașterea bolilor critice: scoruri de avertizare timpurie

• Înregistrați observațiile standard:

Frecvența respiratorie

SpO_2

Temperatură

Tensiunea arterială (TA)

Ritmul cardiac

Răspunsul neurologic

Observați dacă observația se încadrează într-o „zonă de risc” umbrită (vezi tasta SEWS)

Adăugați punctele obținute și înregistrați scorul total SEWS pe grafic

Nu adăugați scorul „Durere” la scorul SEWS

Dacă scorul SEWS > 4, un medic ar trebui să evalueze pacientul
în 20 de minute.

Dacă scorul SEWS > 6, un medic senior ar trebui să evalueze pacientul
în 10 minute.

Șoc cu debit scăzut, de exemplu hipovolemie, șoc cardiogen

Respirație rapidă, superficială

Piele rece, moale

Tahicardie (> 100/min)

Hipotensiune arterială (TA sistolică < 100 mmHg)

Somnolență, confuzie, iritabilitate (de obicei apare târziu)

Oliguria

Insuficiență multi-organică

Șoc vasodilat, de exemplu sepsis, anafilaxie

Respirație rapidă, superficială (foarte devreme)

periferii calde*

Tahicardie (> 100/min)

Hipotensiune arterială (TA sistolică < 100 mmHg și TA diastolică disproporționat scăzută - precoce)

Somnolență, confuzie, iritabilitate (poate să apară devreme)

Oliguria

Insuficiență multi-organică

„Periferiile pot fi reci în sepsis cu hipovolemie sau dacă este prezentă depresia miocardică.

Un pacient în stare critică prezintă un risc iminent de deces. Recunoașterea, evaluarea și gestionarea bolilor critice sunt astfel fundamentale pentru îngrijirea clinică în orice domeniu al medicinei. Principiul care stă la baza terapiei intensive este evaluarea simultană a severității bolii și stabilizarea anomaliilor fiziologice care pun viața în pericol. Scopul este de a preveni deteriorarea și de a realiza îmbunătățiri pe măsură ce diagnosticul este stabilit și tratamentul procesului (proceselor) bolii definitive de bază este inițiat. O atenție redusă fie la resuscitare, fie la diagnosticare în mod izolat are ca rezultat rezultate mai proaste și o mortalitate crescută; cele două procese sunt indisolubil legate între ele. Este necesară monitorizarea fiziologică adecvată pentru a permite evaluarea continuă și reevaluarea răspunsului la terapie, indiferent de mediul clinic.

FIZIOLOGIA BOLII CRICE

Transportul oxigenului

(Hb) x saturația arterială de oxigen a hemoglobinei (SaO2) x 1,34. Prin creșterea debitului cardiac, a saturației arteriale în oxigen sau a concentrației de hemoglobină, DO2 va fi crescut.

Distribuția regională a livrării de oxigen este importantă. Dacă pielea și mușchii primesc fluxuri mari de sânge, dar patul splanhnic nu, intestinul va deveni hipoxic chiar dacă DO2 total este ridicat.

Mișcarea oxigenului de la capilarul tisular la celulă are loc prin difuzie și depinde de gradientul presiunilor parțiale ale oxigenului, distanța de difuzie și capacitatea celulei țintă de a prelua și utiliza oxigen. Factorii microcirculatorii, difuzia tisulară și cei celulari influențează astfel și starea de oxigen a celulei.

Componenta cardiovasculară a eliberării oxigenului: fluxul

Un determinant cheie al DO2 este debitul cardiac, care este determinat de „preîncărcare” și „postîncărcare” ventriculară, contractilitatea miocardică și ritmul cardiac.

Preîncărcare

Presiunile de umplere atrială, sau preîncărcare, determină volumul ventricular terminal diastolic, care, conform Legii lui Starling și în funcție de contractilitatea miocardică, definește forța contracției cardiace și volumul stroke (vezi Fig. 18.22, p. 547). Principalul determinant al preîncărcării este întoarcerea venoasă, determinată de volumul intravascular, „tonul” venos și presiunea intratoracică. Aceasta poate fi măsurată ca presiunea venoasă centrală (CVP), așa cum este descris la pagina 185 (Caseta 8.1).

Atunci când se pierde volumul (de exemplu, în hemoragii majore), „tonul” venos crește și acest lucru ajută la compensarea scăderii ulterioare a presiunii de umplere atrială și a volumului vascular cerebral. Dacă volumul echivalent este restabilit treptat prin

administrarea de lichid intravenos, presiunea atrială dreaptă va reveni la normal pe măsură ce volumul intravascular este normalizat și creșterea reflexă a tonusului venos scade. Cu toate acestea, dacă lichidul este perfuzat prea rapid, nu există timp suficient pentru ca tonusul venos și arteriolar să scadă și poate apărea edem pulmonar, chiar dacă volumul intravascular a fost restabilit doar la nivelul premorbid.

Dacă preîncărcarea este scăzută, încărcarea de volum cu fluide intravenoase este prioritară și este cel mai potrivit mijloc de îmbunătățire a debitului cardiac și a perfuziei tisulare. Alegerea fluidului pentru încărcarea volumului este controversată, dar deoarece nu există un avantaj clar al coloidului față de cristaloid, se utilizează clorura de sodiu. Provocări cu lichide de 200250 ml trebuie administrate rapid în câteva minute și titrate în funcție de ritmul cardiac, tensiunea arterială (TA), circulația periferică și măsurătorile CVP (Fig. 8.2). Celulele roșii au fost în mod tradițional transfuzate

Fig. 8.2 Răspunsuri observate la presiunea venoasă centrală (CVP) după o provocare cu lichid de 250 ml, în funcție de starea volumului intravascular al pacientului.

atinge și menține o concentrație de hemoglobină de 100 g/L, dar în absența unei boli cardiace semnificative, ținta este de 70-90 g/L (p. 184).

Atunci când preîncărcarea este mare din cauza volumului intravascular excesiv sau a contractilității miocardice afectate, îndepărtarea volumului din circulație prin utilizarea diureticelor sau hemofiltrarea sau creșterea capacității patului vascular prin utilizarea terapiei venodilatatoare (trinitrat de gliceril, morfină) îmbunătățește adesea volumul vascular.

Postîncărcare

Postsarcina este tensiunea din miocardul ventricular în timpul sistolei și este determinată de rezistența la fluxul ventricular, care este o funcție a rezistenței arteriolare periferice.

Înțelegerea relației reciproce dintre presiune, debit și rezistență este crucială pentru managementul circulator adecvat. Rezistențele mari produc debite mai mici la presiuni mai mari pentru o anumită cantitate de lucru ventricular. Prin urmare, un vasodilatator sistemic (vezi mai jos) va permite menținerea aceluiași debit cardiac pentru un lucru ventricular mai mic, dar cu o TA arterială redusă. În sepsisul hiperdinamic, tonusul arteriolar periferic și TA sunt scăzute, dar debitul cardiac este adesea ridicat; prin urmare, vasoconstrictorul noradrenalina (norepinefrina) este potrivit pentru restabilirea TA, de obicei cu prețul unei anumite reduceri a debitului cardiac.

Contractilitatea miocardică

Aceasta determină volumul de cursă pe care ventriculul îl poate genera față de o postsarcină dată pentru o anumită preîncărcare. Lucrul de accident vascular cerebral ventricular este munca externă efectuată de ventricul cu fiecare bătaie. Relația dintre cursa de lucru și presiunea de umplere este prezentată în Figura 18.22 (p. 547). Contractilitatea miocardică este frecvent redusă la pacienții în stare critică din cauza bolilor cardiace preexistente (de obicei ischemice), a medicamentelor (de exemplu P-blocante, verapamil) sau a procesului bolii în sine (în special sepsis, deoarece TA diastolică scăzută asociată poate compromite perfuzia arterială coronariană). Prin urmare, este important să se mențină perfuzia satisfăcătoare și livrarea de oxigen la toate organele la o eficiență cardiacă maximă, pentru a minimiza ischemia miocardică.

Fiziologia bolii critice

Componenta de oxigenare a eliberării oxigenului: conținut

Principalii determinanți ai conținutului de oxigen al sângelui arterial (CaO2) sunt saturația arterială de oxigen a hemoglobinei (SaO2) și concentrația hemoglobinei. Peste 95% din oxigenul transportat în sânge este legat de hemoglobină.

Curba de disociere a oxihemoglobinei (Fig. 8.3) descrie relația dintre saturația hemoglobinei (SO2) și presiunea parțială (PO2) a oxigenului din sânge. O schimbare a curbei va influența absorbția și eliberarea de oxigen de către molecula de hemoglobină. Dacă curba se deplasează spre dreapta, saturația hemoglobinei va fi mai mică pentru orice tensiune de oxigen dată: mai puțin oxigen va fi absorbit în plămâni, dar mai mult va fi eliberat în țesuturi. Pe măsură ce PCO2 capilară crește, curba se deplasează spre dreapta, crescând descărcarea de oxigen în țesuturi - un fenomen cunoscut sub numele de efectul Bohr. Astfel, o deplasare la dreapta crește PO2 capilar și, prin urmare, aportul de oxigen celular.

Datorită formei curbei, o mică scădere a PO2 arterială (PaO2) sub 8 kPa (60 mmHg) va determina o scădere marcată a SaO2. Poziția sa și efectul diferiților factori fizico-chimici sunt definite de PO2 la care 50% din hemoglobină este saturată (P50), care este în mod normal 3,5 kPa (26 mmHg). Forma curbei înseamnă, de asemenea, că creșterile PaO2 dincolo de nivelul care asigură că SaO2 este mai mare de 90% produc creșteri suplimentare relativ mici ale CaO2 (Fig. 8.3). Astfel, la un pacient care este atât anemic (Hb 60 g/L sau 6 g/dL) cât și hipoxemic (SaO2 75%) atunci când respiră aer (concentrația de oxigen inspirat fracționat (fiO2) 20%), oxigenul suplimentar la fiO2 40% va crește SaO2 la 93% și CaO2 cu 24%. Cu toate acestea, creșteri suplimentare ale FiO2, în timp ce cresc PaO2, nu pot produce alte creșteri utile ale SaO2 sau CaO2. Cu toate acestea, creșterea hemoglobinei la 90 g/L

PO2 (mmHg sau kPa)

Fig. 8.3 Curba de disociere a oxihemoglobinei: relația dintre tensiunea oxigenului (PO2) și saturația procentuală a hemoglobinei cu oxigen (S O2). Linia punctată

ilustrează deplasarea spre dreapta a curbei (adică crește P50) cauzată de creșterea temperaturii, Pa CO_2, acidoză metabolică și 2,3 difosfoglicerat (DPG).

(9 g/dL) prin transfuzie de sânge va duce la o creștere suplimentară de 50% a CaO_2.

În mod tradițional, concentrația optimă de hemoglobină pentru pacienții în stare critică a fost considerată a fi de aproximativ 100 g/L (10 g/dL), reprezentând un echilibru între maximizarea conținutului de oxigen al sângelui și evitarea problemelor de microcirculație regionale din cauza vâscozității crescute. Cu toate acestea, au fost demonstrate rezultate îmbunătățite atunci când hemoglobina este menținută între 70 și 90 g/L (7-9 g/dL). O hemoglobină țintă de 100 g/L rămâne adecvată la vârstnici și la pacienții cu boală coronariană, șoc cardiogen, stenoză aortică semnificativă sau traumatism cerebral acut.

Consumul de oxigen

Suma oxigenului consumat de diferitele organe reprezintă consumul global de oxigen (VO_2) și este de aproximativ 250 ml/min pentru un adult de 70 kg care desfășoară activități zilnice normale.

Saturația de oxigen în artera pulmonară, sau „saturația venoasă mixtă de oxigen" (SvO_2), este o măsură a oxigenului neconsumat de țesuturi (DO_2 - VO_2). Saturația sângelui venos din diferite organe variază considerabil; saturația venoasă hepatică de obicei nu depășește 60%, dar saturația venoasă renală poate ajunge la 90%, reflectând diferența dintre cerințele metabolice ale acestor organe și conținutul de oxigen al sângelui livrat acestora. SvO_2 este o medie ponderată în funcție de debit măsurată în sângele efluent amestecat din toate țesuturile perfuzate și este influențată de modificările atât în furnizarea de oxigen (DO_2) cât și în consumul (VO_2). Cu condiția ca microcirculația și mecanismele de absorbție a oxigenului celular să fie intacte, acesta poate fi utilizat pentru a monitoriza dacă livrarea globală de oxigen este adecvată pentru a satisface cererea generală, astfel încât măsurarea sa este deosebit de utilă în situații cu debit scăzut, cum ar fi șocul cardiogen. Saturația de oxigen venoasă centrală ($ScuO_2$) este utilizată în același mod, dar deoarece nu reflectă consumul de oxigen hepato-splanhnic, poate fi mai puțin utilă decât SvO_2.

Reoxigenarea sângelui care revine în plămâni și saturația arterială rezultată (SaO_2) va depinde de cât de strâns sunt corelate ventilația pulmonară și perfuzia. Dacă o parte din fluxul sanguin pulmonar perfuzează părți neventilate ale plămânului („șuntare"), sângele care intră în atriul stâng va fi desaturat proporțional cu dimensiunea șuntului și cu nivelul de SvO_2.

Relația dintre consumul de oxigen și livrare

Raportul de extracție a oxigenului din țesut (OER) este de 20-25% la un individ normal în repaus, dar crește pe măsură ce consumul crește sau scade oferta. OER maxim este de aproximativ 60% pentru majoritatea țesuturilor; în acest moment, nu mai poate apărea o creștere suplimentară a extracției și orice creștere suplimentară a consumului de oxigen sau scăderea livrării de oxigen va cauza hipoxie tisulară, metabolism anaerob și producție

crescută de acid lactic. Acest lucru duce în cele din urmă la insuficiență de organe multiple și la un risc crescut de deces.

În practică, dacă există o acidoză metabolică, hiperlactatemie și/sau oligurie care ar putea fi cauzate de livrarea inadecvată a oxigenului, un studiu terapeutic de creștere a eliberării de oxigen (în timp ce se menține o TA adecvată) poate fi de ajutor clinic. Dacă consumul de oxigen crește, poate indica o datorie de oxigen care este rambursată.

Fiziopatologia răspunsului inflamator

Mediatorii și manifestările clinice ale răspunsului inflamator sunt descriși la pagina 82. La pacienții în stare critică, acestea au consecințe importante (Caseta 8.2).

Febra, tahicardia cu periferii calde, tahipneea și un număr crescut de leucocite determină diagnosticul de sepsis, cu prezentarea cauzată de microorganismele invadatoare și de produșii lor de degradare. Alte afectiuni, precum pancreatita, traumatisme, malignitate, necroza tisulara (de exemplu arsuri), sindroame de aspiratie, insuficienta hepatica, transfuzii de sange si reactii la medicamente, se pot prezenta in acest mod si in absenta infectiei.

Inflamație locală

Răspunsul inițial al organismului la o insultă locală nocivă este de a produce un răspuns inflamator local, cu sechestrarea și activarea globulelor albe și eliberarea unui

Terminologie în starea inflamatorie

Infecţie

Invazia țesutului normal steril de către microorganisme

Bacteremia

Bacteriile viabile în sânge

Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS)

Definit prin prezența a două sau mai multe dintre

Frecventa respiratorie > 20/min

Ritmul cardiac > 90/min

Hemoleucograma > 12 x 109/L sau < 4 x 109/L

Temperatura > 38,0°C sau < 36,0°C

$PaCO_2$ < 4,3 kPa (< 32 mmHg) sau ventilat

O presiune mare a pulsului, de exemplu 115/42 mmHg, poate fi un indicator precoce pentru sepsis sistemic

Cauza poate fi o infecție sau o afecțiune neinfecțioasă, de exemplu pancreatită, traumatism, bypass cardiopulmonar, vasculită etc.

Hipotermia și neutropenia septică indică o infecție mai severă

Sepsis

Răspuns inflamator sistemic cauzat de o infecție documentată

Sepsis sever/SIRS

Sepsis/SIRS cu dovezi de disfuncție de organ precoce sau hipotensiune arterială

Soc septic/SIRS

Sepsis asociat cu insuficienta de organ si hipotensiune arteriala (TA sistolica < 90 mmHg sau scadere > 40 mmHg fata de valoarea initiala) care nu raspunde la resuscitarea cu lichide

Sindromul de disfuncție a mai multor organe (MODS)

Dezvoltarea funcției organelor afectate la un pacient cu SIRS

Se produce insuficiență multiplă de organe (MOF) cu excepția cazului în care există un tratament prompt al cauzei de bază și o varietate adecvată de mediatori pentru a depăși „insulta” primară și pentru a preveni deteriorarea ulterioară la nivel local sau în organe îndepărtate.

În mod normal, se realizează un echilibru delicat între mediatorii pro și antiinflamatori. Cu toate acestea, dacă răspunsul este excesiv, o gamă largă de mediatori proinflamatori pot fi eliberați în circulație (p. 74). Cascadele inflamatorii și de coagulare sunt strâns legate, deoarece acestea din urmă provoacă nu numai activarea trombocitelor și depunerea de fibrină, ci și activarea leucocitelor și a celulelor endoteliale. În schimb, activarea leucocitelor induce expresia factorului tisular și inițiază căile de coagulare. Anticoagulantele naturale, antitrombina (AT III), proteina C activată (APC) și inhibitorul căii factorului tisular (TFPI), inhibă citokinele proinflamatorii. Deficiența AT III și APC (caracteristici ale coagulării intravasculare diseminate (DIC), p. 1056) facilitează generarea de trombine și promovează disfuncția în continuare a celulelor endoteliale.

Inflamație sistemică

Într-un răspuns inflamator sever, eliberarea sistemică a citokinelor și a altor mediatori declanșează o interacțiune pe scară largă între căile de coagulare, trombocite, celulele endoteliale și monocite, macrofagele tisulare și neutrofile. Neutrofilele activate exprimă factori de aderență, care le fac să adere și să se rostogolească inițial de-a lungul endoteliului, înainte de a adera ferm și de a migra prin endoteliul deteriorat și perturbat în spațiul

interstițial extravascular (împreună cu lichid și proteine), ducând la edem și inflamație tisulară. Urmează un cerc vicios de leziuni endoteliale, coagulare intravasculară, ocluzie microvasculară, leziuni tisulare și eliberarea ulterioară a mediatorilor inflamatori. Acest lucru poate apărea în toate organele, manifestându-se în plămâni ca leziune pulmonară acută și în rinichi ca necroză tubulară acută (ATN). Procese similare reprezintă probabil afectarea altor organe, inclusiv a inimii.

Endoteliul însuși produce mediatori care controlează tonusul local al vaselor de sânge. Vasodilatația profundă care caracterizează șocul septic și unele alte stări inflamatorii sistemice acute, cum ar fi pancreatita, rezultă din producția excesivă de oxid nitric (NO, p. 82), datorită activării enzimelor NO sintazei inductibile.

Procesele inflamatorii sistemice au, de asemenea, efecte importante asupra funcției mitocondriale, rezultând în fosforilarea oxidativă afectată și generarea de energie aerobă. Acest blocaj al utilizării oxigenului de către celule este uneori numit hipoxie citopatică. Pacienții au în mod obișnuit o diferență de oxigen arteriovenoasă redusă, un raport scăzut de extracție a oxigenului, un lactat plasmatic crescut și o saturație venoasă mixtă de oxigen ($SuO2$) paradoxal de mare, în ciuda eliberării normale sau supranormale de oxigen. Acest lucru este asociat cu dezvoltarea insuficienței multiple de organe (MOF) și cu supraviețuirea redusă.

MONITORIZARE

Monitorizarea la terapie intensivă include o combinație de înregistrări clinice și automate. Înregistrările electrocardiogramei (ECG), SpO_2 (saturația cu oxigen), TA și, de obicei, CVP sunt luate cel puțin o dată pe oră, folosind fie o diagramă de 24 de ore, fie un sistem computerizat. Măsurarea debitului de urină necesită cateterizare precoce. Toate monitorizările hemodinamice invazive ar trebui să fie referite la linia axilară mediană drept „zero”. Monitorizarea clinică a semnelor fizice, cum ar fi frecvența respiratorie, aspectul pacientului, neliniștea, nivelul de conștiență și indicii de perfuzie periferică (piele palidă, rece; reumplerea capilară întârziată în patul unghiei), este la fel de importantă ca și un set de gaze din sânge sau citiri de la monitor.

Monitorizarea circulatiei

Electrocardiogramă

Monitoarele standard afișează un ECG cu o singură derivație, înregistrează ritmul cardiac și identifică modificările de ritm. Aparatele mai sofisticate pot imprima benzi de ritm și pot monitoriza deplasarea segmentului ST, ceea ce este util la pacienții cu boală cardiacă ischemică.

Tensiunea arterială

La pacientii critici, monitorizarea intra-arteriala continua este necesara folosind o linie plasata in artera radiala (sau femurala la pacientii cu vasoconstrictie sau unde accesul este

dificil). Artera brahială trebuie evitată, deoarece este o arteră de capăt de calibru relativ mic, iar ocluzia duce la ischemie a mâinii. Când există vasoconstricție sistemică, presiunea arterială medie (MAP) poate fi normală sau chiar ridicată, deși debitul cardiac este scăzut. În schimb, dacă există vasodilatație periferică, ca în sepsis, MAP poate fi scăzut, deși debitul cardiac este mare.

Presiunea venoasă centrală

CVP sau presiunea atrială dreaptă (RAP) este monitorizată folosind un cateter introdus fie prin vena jugulară internă, fie prin vena subclavie, cu capătul distal situat în atriul drept superior. CVP poate ajuta la evaluarea necesității de înlocuire a lichidului intravascular și a ratei cu care aceasta trebuie administrată (vezi Caseta 8.1, p. 182). Dacă CVP este scăzută în prezența unui MAP sau a debitului cardiac scăzut, este necesară resuscitarea cu fluide. Cu toate acestea, un nivel ridicat nu înseamnă neapărat că pacientul este resuscitat volumul adecvat. Funcția inimii drepte, presiunea arterei pulmonare, presiunea intratoracică și „tonusul" venos influențează, de asemenea, CVP și pot duce la o creștere a CVP chiar și atunci când pacientul este hipovolemic (caseta 8.3). În plus, ventilația cu presiune pozitivă crește presiunea intratoracică și provoacă oscilații marcate ale presiunii atriale și ale TA sistemică în timp cu respirația. Măsurătorile presiunii trebuie înregistrate la sfârșitul expirării.

În hipovolemie severă, RAP poate fi susținută de venoconstricție periferică, iar transfuzia poate produce inițial o modificare mică sau deloc a CVP (vezi Fig. 8.3, p. 183).

Cateterizarea arterei pulmonare și presiunea „pană" a arterei pulmonare

CVP este de obicei un ghid adecvat pentru presiunile de umplere ale ambelor părți ale inimii. Cu toate acestea, anumite afecțiuni, cum ar fi hipertensiunea pulmonară sau disfuncția ventriculară dreaptă, pot duce la creșterea nivelului CVP chiar și în prezența hipovolemiei. În aceste circumstanțe, poate fi adecvat să se insereze un cateter de flotație a arterei pulmonare (Fig. 8.4) astfel încât presiunea arterei pulmonare și presiunea „pană" în artera pulmonară.

(PAWP), care se aproximează la presiunea atrială stângă, poate fi măsurată.

PAWP medie se situează în mod normal între 6 și 12 mmHg (măsurată de la linia axilară mijlocie), dar în insuficiența cardiacă stângă poate fi foarte crescută, depășind 30 mmHg. Cu condiția ca membranele capilare pulmonare să fie intacte, PAWP optimă în gestionarea insuficienței circulatorii acute la pacientul în stare critică este în general de 12-15 mmHg, deoarece aceasta va asigura o umplere bună a ventriculului stâng fără a risca edem pulmonar hidrostatic.

Cateterele de arteră pulmonară permit, de asemenea, măsurarea debitului cardiac și prelevarea de probe de sânge din artera pulmonară (probe „venoase mixte"), permițând

monitorizarea continuă a saturației de oxigen venoase mixte (SvO2) prin oximetrie. Măsurarea SvO2 oferă o indicație a adecvării debitului cardiac (și, prin urmare, DO2) în raport cu cerințele metabolice ale organismului. Este util în special în stările de debit cardiac scăzut.

Debitul cardiac

Măsurarea debitului cardiac este importantă, în special atunci când se administrează doze mari de vasopresor, când există o boală cardiacă subiacentă (acută sau cronică) și când resuscitarea volumului și terapia medicamentoasă vasoactivă nu ating rezolvarea acidozei lactice sau oliguriei. Este măsurat cel mai precis prin metode de diluare a indicatorului. Majoritatea cateterelor PA încorporează un element de încălzire, care crește temperatura sângelui la intervale frecvente, iar schimbarea de temperatură rezultată este detectată de un termistor la vârful cateterului.

mmHg

Fig. 8.4 Un cateter de arteră pulmonară. A] Există un mic balon în vârful cateterului și presiunea poate fi măsurată prin lumenul central. Cateterul este introdus printr-o venă jugulară internă, subclavie sau femurală și este avansat prin inima dreaptă până când vârful se află în artera pulmonară. Când balonul este dezumflat, se poate înregistra presiunea arterei pulmonare. B] Avansarea cateterului cu balonul umflat va „prinde” cateterul în artera pulmonară. Sângele nu poate curge apoi pe lângă balon, așa că vârful cateterului va înregistra acum presiunea transmisă de venele pulmonare și atriul stâng (cunoscută sub denumirea de presiune a arterei pulmonare), care oferă o măsură indirectă a presiunii atriale stângi. (LA = atriul stâng; LV = ventriculul stâng; RA = atriul drept; RV = ventriculul drept).

[B]

30

20

10

0

Temperatura periferică a pielii

În general, resuscitarea nu este completă până când picioarele pacientului sunt calde și bine perfuzate.

Lactat din sânge, ion de hidrogen și exces/deficit de baze

Echilibrul acido-bazic este discutat la pagina 443. Excesul sau deficitul de bază este calculat ca diferența dintre bicarbonatul pacientului și bicarbonatul normal după ce PCO_2 a fost menținut într-un aparat de gaze din sânge la 5,33 kPa (40 mmHg). Acest lucru este deosebit de util, deoarece descrie starea metabolică subiacentă a pacienților, independent de starea lor respiratorie curentă. O acidoză metabolică cu deficit de bază mai mare de 5 mmol/L necesită investigație (p. 445). Adesea indică o producție crescută de acid lactic în țesuturile hipoxice slab perfuzate și metabolizare și clearance-ul lactatului afectate din cauza perfuziei hepatice slabe. Măsurătorile în serie ale lactatului pot fi, prin urmare, utile în monitorizarea perfuziei tisulare și a răspunsului la tratament. Alte afecțiuni, cum ar fi insuficiența renală acută, cetoacidoza și otrăvirea, pot fi cauza, iar perfuziile în cantități mari de lichide care conțin clorură de sodiu pot duce la o acidoză hipercloremică.

Ecografia Doppler esofagiană oferă o evaluare rapidă și utilă a stării de volum și a performanței cardiace pentru a ghida terapia fluidă și vasoactivă timpurie. O sondă de 6 mm este introdusă în esofagul distal, permițând monitorizarea continuă a semnalului fluxului aortic din aorta descendentă (Fig. 8.5). Folosind distanța de accident vascular cerebral (zona sub forma de undă viteză/timp) și un factor de corecție care încorporează vârsta, înălțimea și greutatea pacientului, se poate face o estimare a volumului stroke ventricularului stâng și, prin urmare, a debitului cardiac. Viteza maximă este un indicator al performanței ventriculului stâng, în timp ce timpul de curgere este un indicator al umplerii ventriculului stâng și al rezistenței periferice.

Analiza formei de undă a presiunii arteriale este un alt mijloc de estimare continuă a debitului cardiac și poate fi calibrată fie prin termodiluție transpulmonară (PiCCO) fie prin metode de diluție cu litiu (LidCO). Sistemul Vigileo/Flotrac derivă debitul cardiac din analiza formei de undă a presiunii arteriale fără calibrare externă.

Monitorizarea funcției respiratorii

Saturația de oxigen

Saturația în oxigen (SpO2) este măsurată de o sondă atașată la un deget sau un lobul urechii. Analiza spectrofotometrică determină proporțiile relative de hemoglobină saturată și desaturată. Nu este de încredere dacă perfuzia periferică este slabă, în prezența lacului de unghii, a mișcării excesive sau a luminii ambientale ridicate. Nu este util în intoxicația cu monoxid de carbon, deoarece nu detectează carboxi-hemoglobina. Dacă se suspectează acest lucru, PO2 trebuie măsurată într-o probă de gaze din sângele arterial. În general, oxigenarea arterială este sigură dacă SpO2 este peste 90%. Caseta 8.4 enumeră cauzele căderilor bruște ale SpO2.

Gaze din sângele arterial

Gazele din sângele arterial (ABG) sunt măsurate de mai multe ori pe zi la un pacient ventilat, astfel încât oxigenul inspirat (fiO2) și volumul minutelor pot fi ajustate pentru a obține

Ecocardiografie

În multe centre, ecocardiografia este din ce în ce mai utilizată pentru evaluarea rapidă a funcției miocardice și a stării volumului la pat. Ecocardiografia transesofagiană continuă permite evaluarea directă a stării de umplere cardiacă și a funcției ventriculare în timp real.

Debitul de urină

Aceasta este o măsură sensibilă a perfuziei renale, cu condiția ca rinichii să nu fie afectați (de exemplu, în ATN) sau afectați de medicamente precum diureticele sau dopamina. Producția este măsurată pe oră și o limită inferioară a normalului de 0,5 ml/h/kg greutate corporală este utilizată pe scară largă. Reflectă perfuzia renală în orele premergătoare măsurării, mai degrabă decât în timp real.

Factorii pacientului

Bronhospasm

Colapsul pulmonar din cauza secrețiilor groase care blochează arborele bronșic proximal

Pneumotorax

Perfuzie periferică afectată

Factori de echipament

Deplasarea tubului endotraheal (extubare, intubare endobronșică)

Blocarea tubului endotraheal

Deconectarea de la ventilator

Întreruperea alimentării cu oxigen

PaO2 și, respectiv, PaCO2 dorite de sonda detașată. Rezultatele ABG sunt, de asemenea, utilizate pentru a monitoriza tulburările echilibrului acido-bazic.

Funcția pulmonară

La pacienții ventilați, funcția pulmonară este monitorizată prin:

PO2 arterială luată în raport cu concentrația fracțională de oxigen inspirat (raportul PO2/EiO2) și nivelul presiunii expiratorii finale

CO2 arterial și final de maree, reflectând ventilația alveolară

presiunile căilor respiratorii și volumele curente, reflectând complianța plămânilor și rezistența căilor respiratorii.

Capnografie

Concentrația de CO_2 în gazul inspirat este zero, dar în timpul expirației, după curățarea spațiului mort fiziologic, acesta crește progresiv pentru a ajunge la un platou care reprezintă concentrația de CO_2 alveolară sau final-tidal. Această modificare ciclică a concentrației de CO_2, sau capnograma, este măsurată folosind un senzor infraroșu introdus între tubul ventilatorului și tubul endotraheal (Fig. 8.6). În plămânii normali, CO_2-ul final oglindește îndeaproape $PaCO_2$ și poate fi utilizat pentru a evalua adecvarea ventilației alveolare. Cu toate acestea, utilizarea sa este limitată, deoarece pot exista discrepanțe marcate în prezența bolii pulmonare sau a perfuziei pulmonare afectate (de exemplu, din cauza hipovolemiei). În combinație cu datele privind fluxul de gaz și ciclul respirator de la ventilator, pot fi calculate producția de CO_2 și, prin urmare, rata metabolică. În practica clinică, CO_2 final-tidal este utilizat pentru a confirma plasarea corectă a unui tub endotraheal, în gestionarea leziunilor craniene și în timpul transportului pacienților ventilați. Măsurarea continuă a CO_2 la sfârșitul curentului este importantă în monitorizarea minut la minut a oricărui pacient ventilat printr-un tub endotraheal sau prin traheostomie în situația acută.

PCO_2 transcutanat

Monitoarele care măsoară PCO_2 transcutanat sunt acum disponibile cu o sondă de lobul urechii care încorporează un pulsioximetru și un electrod de CO_2. PCO_2 transcutanat se apropie aproape de $PaCO_2$ și oferă monitorizare continuă. Acest lucru este util la pacienții fără canulă arterială, dar care necesită o monitorizare atentă: de exemplu, în timpul înțărcării ventilatorii (vezi mai jos).

RECUNOAȘTEREA BOLII CRITICE

Apariția imediată a pacientului oferă o mulțime de informații. Prezentându-te, dând mâna și întrebând „Ce mai faci?” permite evaluarea:

căile respiratorii (pentru permeabilitate și zgomote, de exemplu stridor, sforăit, gâlgâit, niciunul)

respirație (frecvența, simetria, munca de respirație, inclusiv utilizarea mușchilor accesorii, mișcarea paradoxală a pieptului/abdominalului sau modelul balansoarului)

circulația periferică (temperatura extremităților)

nivel conștient (răspunsul pacientului).

Tahipneea este adesea cea mai precoce anomalie care apare și cel mai sensibil semn al unei agravări a stării clinice, dar este cel mai puțin bine documentat. În Marea Britanie, utilizarea scorurilor de avertizare timpurie, cum ar fi diagrama Standard Early Warning System (SEWS, p. 181), a fost adoptată pentru a îmbunătăți recunoașterea bolilor critice. Acestea alertează personalul cu privire la pacienții grav bolnavi, completează raționamentul clinic și facilitează prioritizarea îngrijirii clinice. Un pacient cu un scor SEWS de 4 sau mai mult

necesită o revizuire urgentă și intervenții adecvate. Un scor ridicat se corelează cu o mortalitate crescută.

Evaluarea și resuscitarea inițială a pacientului în stare critică

Căile respiratorii și respirația

Dacă pacientul vorbește, căile respiratorii sunt libere și respirația este adecvată. Un istoric rapid trebuie obținut în timp ce se efectuează evaluarea inițială.

Evaluați respirația așa cum este descris mai sus. Oxigenul suplimentar trebuie administrat la pacienții care au respirație fără aer, tahipneici sau sângerând, sau care au dureri în piept sau nivel scăzut de conștient. Starea clinică a pacientului determină cât de mult oxigen să dea, dar bolnavii critici trebuie să primească inițial cel puțin 60% oxigen. Oxigenul de mare concentrație se administrează cel mai bine folosind o mască cu o pungă rezervor, care, la 15 L/min, poate furniza aproape 90% oxigen. ABG-urile trebuie verificate devreme pentru a evalua oxigenarea, ventilația ($PaCO_2$) și starea metabolică (pH sau H^+, HCO_3 și deficit de bază). Terapia cu oxigen ar trebui ajustată în funcție de ABG, amintindu-ne

presiune parțială CO_2 (mmHg)

40

35

0

Fig. 8.6 Urme capnografice pentru stări normale și patologice. A] Capnograma normală reprezintă nivelul variabil de CO_2 de-a lungul ciclului respirator. AB = linia inițială, BC = cursa ascendentă expiratorie, CD = platoul expirator, D = concentrația finală, DE = inspirație. B] Pierderea capnografului poate apărea cu pierderea debitului cardiac, precum și cu deplasarea căilor respiratorii. (1 kPa = 7,5 mmHg)

că necesarul de oxigen poate crește sau scădea ulterior. Aplicarea timpurie a monitorizării pulsoximetrului este ideală, deși aceasta poate să nu fie de încredere dacă pacientul este oprit periferic. Intubația, deși adesea esențială, poate fi periculoasă la un pacient cu insuficiență cardiorespiratorie și trebuie să existe facilități complete de monitorizare și resuscitare.

Circulaţie

Pulsul carotidian trebuie căutat la pacientul prăbușit sau inconștient, dar pulsurile periferice verificate în conștient. Pulsul radial, brahial, picior și femural pot dispărea pe măsură ce șocul progresează, iar acest lucru indică severitatea compromisului circulator.

Accesul venos pentru administrarea de medicamente și/sau lichide este vital, dar adesea dificil la pacienții bolnavi. Ecartamentul canulei necesar este dictat de scopul acesteia. Pentru administrarea rapidă a lichidului sunt necesare canule cu orificiu larg. În mod ideal, la pacientul cu hipovolemie severă ar trebui introduse două canule de 16G sau mai mari, câte una în fiecare braț. Dacă cele două canule sunt de dimensiuni diferite, pulsioximetrul trebuie plasat pe aceeași parte cu cea mai mare, iar manșeta BP pe aceeași parte cu cea mai mică. Acest lucru facilitează resuscitarea neîntreruptă a volumului și monitorizarea neîntreruptă a saturației de oxigen. Infuzoarele sub presiune și încălzitoarele de sânge trebuie utilizate pentru resuscitarea rapidă cu lichide de mare volum, în special a produselor din sânge. O canulă de 18G este adecvată pentru administrarea medicamentului.

Măsurarea TA la manșetă derivată de la mașină este inexactă la extreme ale TA și în tahicardie, în special în fibrilația atrială. Citirile tensiometrului manual BP tind să fie mai precise în hipotensiune arterială. Dacă hipotensiunea arterială severă nu este corectată cu ușurință cu lichid, trebuie luată în considerare din timp inserarea liniei arteriale și terapia medicamentoasă vasoactivă.

Invaliditate

Nivelul de conștient ar trebui evaluat folosind Scala de Comă Glasgow (GCS; vezi Caseta 26.15, p. 1160). Cele mai bune răspunsuri oculare, verbale și motorii ar trebui evaluate și documentate. Stimulii dureroși adecvați includ presiunea supraorbitală și prinderea trapezului. Un scor de 8 sau mai puțin denotă comă cu compromis asociat căilor respiratorii și pierderea protecției căilor respiratorii, ceea ce necesită intervenție. Semnele neurologice focale pot indica o patologie cerebrală unilaterală. Dimensiunea anormală a pupilei, simetria sau reacția la lumină pot indica o boală cerebrală primară sau insulte cerebrale globale induse de medicamente (de exemplu opioide), hipoxie sau hipoglicemie.

Expunere, dovezi și examinare

„Expunere” indică necesitatea unei examinări clinice direcționate, iar „dovezi” pot fi adunate din orice investigații recente, prescripții sau diagrame de monitorizare.

Luarea deciziilor clinice și trimiterea către îngrijiri critice

În timpul evaluării inițiale și al resuscitarii, trebuie luate mai multe decizii (caseta 8.5), dar mai ales dacă este necesară trimiterea către serviciul de îngrijiri critice.

Cât de bolnav este pacientul?

Cât de mult ajutor este nevoie și cât de repede?

Unde ar fi cel mai bine gestionat pacientul?

Când trebuie mutat pacientul?

Toți pacienții critici au nevoie de o escortă instruită corespunzător în timpul transferului

Ce este necesar înainte de a transporta pacientul?

resuscitare ABCDE ± intubaţie endotraheală şi

ventilare

Monitorizare, inclusiv arterială invazivă ± CVP Resuscitare volum și sprijin vasoactiv Procese imagistice/diagnostic

• Este necesară implicarea unui specialist?

De exemplu, transferul la unități de specialitate hepatice, arsuri, neurochirurgicale sau cardiochirurgicale sau pentru investigații de specialitate Urgența necesităților de tratament de specialitate echilibrată cu starea pacientului; poate fi necesar să se stabilizeze mai întâi pacientul în UTI

Criterii de admitere pentru terapie intensivă (UTI) și unități cu dependență ridicată (HDU)

Pacienți care necesită/probabil să necesite intubație endotraheală și suport ventilator mecanic invaziv

Pacienți care necesită sprijin pentru două sau mai multe sisteme de organe (de exemplu, inotropi și hemofiltrare)

Pacienți cu afectare cronică a unuia sau mai multor sisteme de organe (de exemplu BPOC sau boală cardiacă ischemică severă) care necesită sprijin pentru insuficiența acută reversibilă a altui organ

HDU

Pacienții care necesită observație sau monitorizare detaliată care nu pot fi furnizate la nivel de secție

Monitorizarea directă a TA arterială

Monitorizarea CVP

Echilibrul fluidelor

Observații neurologice, înregistrare GCS regulată

Pacienți care necesită sprijin pentru un singur sistem de organe defect, excluzând suportul ventilator invaziv:

CPAP sau NIV - vezi p. 193

Suport moderat inotrop sau vasopresor

Terapia de substituție renală la un pacient altfel stabil

Renunțați la terapie intensivă

(TA = tensiune arterială; CPAP = presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii; BPOC = boală pulmonară obstructivă cronică; CVP = presiune venoasă centrală; GCS = Scala de comă Glasgow; NIV = ventilație neinvazivă (mască))

Acest lucru necesită cunoștințe locale despre domeniile clinice care oferă îngrijiri îmbunătățite, fie că sunt dependente intermediare de înaltă dependență sau terapie intensivă avansată, și mecanismul de trimitere.

Unitățile de terapie intensivă permit gestionarea celor mai bolnavi pacienți care necesită ventilație invazivă, monitorizare multimodală și sprijin pentru mai multe organe (caseta 8.6).

Îngrijirea cu dependență înaltă permite un grad mai mare de monitorizare, suport fiziologic și aport de îngrijire/medical decât secția standard, pentru pacienții care urmează o intervenție chirurgicală majoră sau pentru pacientul septic care necesită monitorizare hemodinamică invazivă și suport circulator singur sau pentru pacientul cu insuficiență respiratorie

gestionabilă cu ventilație neinvazivă (NIV) sau presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP).

Mecanismul de trimitere la îngrijiri critice variază între spitale și tot personalul clinic trebuie să cunoască sistemul local și cum să-l acceseze. Multe spitale au echipe medicale de urgență sau de informare care facilitează acest lucru. O înțelegere clară a ceea ce este disponibil în îngrijirea critică și a ceea ce este realizabil permite trimiterea timpurie a pacienților corespunzători, ceea ce le va îmbunătăți supraviețuirea și va reduce durata șederii. Împiedică trimiterea pacienților care nu au perspective realiste de supraviețuire semnificativă, fie din cauza naturii copleșitoare a stării lor acute, fie din cauza lipsei unei terapii definitive pentru procesul bolii de bază.

PREZENTAREA PROBLEMELOR/GESTIONAREA DEFECTELOR MAJORE DE ORGAN

Întrucât diagnosticul și gestionarea problemelor prezente au loc simultan în îngrijirea critică, acestea sunt descrise împreună.

Insuficiență circulatorie: „șoc”

Caracteristica definitorie a „șocului” este un nivel de livrare a oxigenului (DO2) care nu îndeplinește cerințele metabolice ale țesuturilor. „Șocul” nu este sinonim cu hipotensiunea arterială, care este adesea o manifestare tardivă. Debitul cardiac și livrarea de oxigen pot fi extrem de scăzute, chiar dacă TA rămâne normală, iar problema de bază trebuie identificată și tratată înainte ca TA să cadă. Markerii obiectivi ai livrării inadecvate de oxigen din țesut, cum ar fi creșterea deficitului de bază, creșterea lactatului din sânge și reducerea debitului de urină, pot ajuta la identificarea mai devreme a șocului.

Cauzele insuficienței circulatorii sau ale „șocului” pot fi clasificate fie ca debit scăzut sau volum vascular cerebral, fie ca rezistență arteriolară periferică scăzută (vasodilatație).

Volum de cursă scăzut

Hipovolemic: orice afecțiune care provoacă o reducere majoră a volumului sanguin, de exemplu hemoragie internă sau externă, arsuri severe, epuizare de sare și apă.

Cardiogen: insuficiență cardiacă severă, de exemplu infarct miocardic, insuficiență mitrală acută. Hemoragia subarahnoidiană poate provoca asomare miocardică mediată de catecolamine, care poate duce la edem pulmonar sau șoc cardiogen.

Obstructiv: obstrucție a fluxului sanguin în jurul circulației, de exemplu embolie pulmonară majoră, tamponada cardiacă, pneumotorax tensional.

Vasodilatația

Sepsis/SIRS: infecție sau alte cauze ale unui răspuns inflamator sistemic care produc leziuni endoteliale larg răspândite cu vasodilatație, șunt arteriovenos, ocluzie microvasculară, scurgere capilară și edem tisular.

Anafilactic: vasodilatație inadecvată declanșată de un alergen (de exemplu înțepătura de albină), adesea asociată cu perturbarea endoteliului și scurgerea capilară.

Neurogen: cauzat de leziuni majore ale creierului sau ale coloanei vertebrale, care perturbă controlul vasomotor al trunchiului cerebral și neurogen. Traumatismul ridicat al cordonului cervical poate duce la întreruperea căilor de evacuare simpatice, ducând la bradicardie inadecvată din cauza

la o combinație de pierdere a vasoconstricției mediate de noradrenalina (norepinefrină) și cronotropie mediată de adrenalină (epinefrină). Sindromul Guillain-Barre (p. 1224) implică atât sistemul autonom, cât și cel senzorio-motor, ceea ce poate duce la perioade de hipo- sau hipertensiune arterială severă.

Evaluare clinică și complicații

Caracteristicile clinice depind de patofiziologia primară (p. 180). Cauzele hipovolemice, cardiogenice și obstructive ale insuficienței circulatorii produc imaginea „clasică" a șocului cu periferii reci, pulsuri periferice reduse sau absente, pulsuri centrale slabe și dovezi ale unui debit cardiac scăzut. În șocul hemoragic precoce, o presiune îngustă a pulsului, adică o tensiune arterială diastolică (DBP) și sistolice redusă (TAS), cum ar fi 105/95 mmHg, indică o combinație de hipovolemie (volum stroke redus, deci SBP) și activarea sistemului nervos simpatic, cu inducerea vasoconspirinei și a noradrenalinei. DBP.

În contrast, sepsisul/SIRS și șocul anafilactic sunt de obicei asociate cu periferii calde, pulsuri limită și caracteristici ale unui debit cardiac ridicat. Modelul TA este din nou distinctiv (ex. 115/42 mmHg), cu o TAD scăzută în stadiile incipiente din cauza vasodilatației periferice, dar o TA sistolică normală, deoarece postîncărcarea ventriculară stângă este redusă și astfel se menține volumul stroke, Acești pacienți sunt de obicei cald periferic, dar în mai avansate septice sau anafilactice devin șoc periferic și SBS. Acest lucru se datorează de obicei hipovolemiei asociate cu scurgerea capilară și va răspunde la resuscitarea cu lichid. Dacă nu există nicio îmbunătățire cu aceasta, poate fi prezentă depresia miocardică.

Șocul neurogen duce adesea la hipotensiune arterială vasodilatată cu o frecvență cardiacă paradoxal lentă.

Toate formele de șoc necesită identificare și tratament precoce deoarece, dacă perfuzia tisulară regională inadecvată și disoxia celulară persistă, se va dezvolta MOF. Este necesară instituirea precoce a monitorizării hemodinamice invazive.

Suport circulator

Obiectivele principale (caseta 8.7) sunt:

Restabiliți livrarea globală de oxigen (DO2) prin asigurarea unui debit cardiac adecvat.

Menține un MAP care să asigure perfuzia adecvată a organelor vitale. Presiunea țintă va fi specifică pacientului, în funcție de factorii pre-morbidi (de exemplu, hipertensiune arterială sau boală coronariană) și poate varia între 60 și 90 mmHg.

Primul obiectiv este de a se asigura că o preîncărcare ventriculară „adecvată" este restabilită, inițial printr-o resuscitare de volum adecvată. Este posibil ca apoi să fie luate în considerare medicamentele vasoactive.

Managementul imediat al colapsului circulator

Corectează hipoxemia

Terapia cu oxigen

Luați în considerare ventilația

Hipoxemie intratabilă

Hipercapnie: $PaCO_2$ > 6,7 kPa (50 mmHg) Detresă respiratorie

Nivelul conștient afectat

Optimizați concentrația de hemoglobină

Transfuzați celule roșii pentru a menține Hb la 70-90 g/L (sau 100 g/L dacă boala cardiacă ischemică)

Pacienții septici pot deveni profund anemici cu resuscitarea cu cristaloid/coloid din cauza hemodiluției

Atingeți BP

Utilizați vasopresor/inotrop odată ce hipovolemia este corectată

Obțineți CO și DO_2 adecvate

Agent inotrop dacă lichidul singur este inadecvat

Alte masuri

Stabiliți deodată monitorizarea, inclusiv măsuri invazive

Tendințele în hemodinamică, ABG, H^+, deficit de bază și lactat ghidează continuarea tratamentului

Opțiuni terapeutice pentru optimizarea funcției cardiace

Dacă debitul cardiac este inadecvat și contractilitatea miocardică este slabă, opțiunile de tratament disponibile sunt:

Reduceți postîncărcarea. Reducerea poate fi realizată prin utilizarea unui dilatator arteriolar (de exemplu, nitrați), dar aceasta poate fi limitată de scăderea ulterioară a presiunii sistemice. O pompă cu balon intra-aortic cu contrapulsiune oferă tratamentul fiziologic ideal deoarece reduce postsarcina ventriculară stângă în timp ce crește debitul cardiac, presiunea diastolică și perfuzia coronariană.

Este deosebit de valoros în tratarea ischemiei miocardice.

Creșteți preîncărcarea. Dacă există o afectare semnificativă a contractilității miocardice, administrarea de lichide pentru a crește presiunile de umplere va produce doar o mică creștere a volumului și a debitului cardiac și riscă să precipite edem pulmonar.

Îmbunătățește contractilitatea miocardică. Poate fi necesar un inotrop pentru a asigura un debit cardiac adecvat și un flux sanguin periferic suficient pentru a asigura o livrare adecvată de oxigen. Caseta 8.8 enumeră câteva caracteristici ale agenților vasoactivi utilizați în mod obișnuit.

• Controlați ritmul și ritmul cardiac. Frecvența cardiacă optimă este de obicei între 90 și 110 bătăi pe minut. Corectarea concentrațiilor serice scăzute de potasiu și magneziu ar trebui să fie primul pas în tratarea tahiaritmiilor la bolnavii critici. Fibrilația atrială este deosebit de frecventă; amiodarona intravenoasă (300 mg în 30-60 minute, urmată de 900 mg în 24 de ore) poate avea succes în controlul frecvenței ventriculare și în restabilirea și menținerea ritmului sinusal. Alți agenți anti-aritmici sunt descriși la pagina 573.

Managementul tamponadei cardiace și emboliei pulmonare este descris la paginile 545 și, respectiv, 723. Suportul circulator în contextul sepsisului este descris mai jos.

Prognoză

Dacă cauza precipitantă și insuficiența circulatorie însoțitoare sunt tratate prompt, înainte de apariția unei insuficiențe semnificative de organ (șoc „precoce”), prognosticul este bun. Dacă nu, există o deteriorare progresivă a funcției organelor și apare MOF (șoc „tardiv”). Mortalitatea MOF este mare și crește odată cu numărul de organe care au cedat, cu durata insuficienței de organ și cu vârsta pacientului. Insuficiența a patru sau mai multe organe este asociată cu o mortalitate de peste 80%.

Insuficiență respiratorie și sindrom de detresă respiratorie acută

Insuficiența respiratorie poate fi problema principală sau poate constitui o complicație secundară (Caseta 8.9). Modelul insuficienței respiratorii este clasificat folosind analiza ABG:

tip 1: hipoxemie ($PaO2 < 8$ kPa (< 60 mmHg) la respirația aerului) fără hipercapnie

tip 2: hipoxemie cu hipercapnie (PaCO2

> 6,5 kPa (> 49 mmHg)) din cauza hipoventilației alveolare.

Hipoxemia acută rezultă dintr-o creștere a nepotrivirii ventilație-perfuzie în plămân și aceasta poate fi cauzată de aproape orice boală pulmonară. Cea mai extremă formă de nepotrivire este șuntarea pulmonară, care apare atunci când o zonă a plămânului nu este deloc ventilată - de exemplu, din cauza colapsului sau consolidării.

— Complicații secundare ale altor afecțiuni.

(ARDS = sindrom de detresă respiratorie acută; BPOC = boală pulmonară obstructivă cronică)

Hipercapnia acută sau cronică rezultă de obicei din hipoventilația alveolară. Cauzele includ:

deprimarea centrală a impulsului respirator

transmiterea nervoasă afectată între sistemul nervos central și mușchi (în special diafragma)

mișcări reduse ale peretelui toracic (inclusiv mișcări diafragmatice)

ventilație alveolară redusă din cauza patologiei în plămâni.

Condițiile respiratorii primare care provoacă insuficiență respiratorie acută sunt detaliate în Capitolul 19. Pacienții critici pot avea atât insuficiență respiratorie de tip 1, cât și 2 la un moment dat, iar tiparul și severitatea se pot schimba rapid. Prin urmare, monitorizarea și revizuirea atentă sunt esențiale pentru a decide ce formă de suport respirator este necesară, deoarece aceasta se poate schimba rapid pe măsură ce pacientul se deteriorează și/sau se îmbunătățește. Trebuie luate în considerare atât boala care provoacă boala, cât și efectul acesteia asupra fiziologiei pacientului în timp. O combinație de examinare clinică și investigație ajută la determinarea celor mai adecvate intervenții (caseta 8.10). Cea mai bună metodă de evaluare a hipoxemiei este raportul dintre PaO2 (măsurat prin gaze din sânge) și oxigenul inspirat fracționat furnizat (PaO2/FiO2). Acest raport „PF" este mai mic, cu atât boala este mai gravă. De exemplu, un pacient care primește oxigen 60% cu o PaO2 de 10,0 kPa (75,2 mmHg) pe gazul din sânge are un raport PF de 10,0/0,6 = 16,7 kPa (125,6 mmHg).

Leziunea pulmonară acută și sindromul de detresă respiratorie acută

O serie de afecțiuni (caseta 8.11) pot duce la un proces inflamator acut difuz în plămâni numit leziune pulmonară acută (ALI); când este sever (așa cum este definit de hipoxemie), acesta este denumit sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS; Caseta 8.12). Inflamația apare la nivelul plămânilor, afectând atât suprafața endotelială, cât și cea epitelială. Neutrofilele activate sunt sechestrate în plămâni și permeabilitatea capilară este crescută, cu afectarea celulelor alveolare de tip I și II.

Cum se evaluează insuficiența respiratorie

Modelul respirator

Stridor inspirator: cauzat de obicei de obstrucția parțială a căilor respiratorii

Tahipneea: adesea primul indicator al bolii critice

Respirație superficială rapidă: indică insuficiență respiratorie mai severă

Eforturi expiratorii prelungite: indică bronhospasm sever

Nivel conștient

• Agravarea somnolenței sau agitației: indică insuficiență respiratorie mai severă ca urmare a hipoxemiei și/sau hipercapniei

Pulsoximetrie

Saturații de oxigen < 94%: indică hipoxemie arterială

Eșecul de a răspunde la terapia suplimentară cu oxigen, în special fiO2 > 60%: indică nepotrivire severă între ventilație și perfuzie și/sau șunt

Gaze din sângele arterial

• Calculați raportul PF (vezi text): valori mai mici indică o boală mai gravă

Imagistica

• Radiografia toracică, tomografia computerizată sau ecografia toracică: informații despre patologia de bază și afecțiunile tratabile, de exemplu revărsat pleural

8.11 Condiții care predispun la SDRA

Acest lucru are ca rezultat exudarea și acumularea de lichid celular bogat în proteine în alveole și formarea de „membrane hialine" caracteristice. Eliberarea locală de citokine și chemokine de către macrofagele și neutrofilele activate are ca rezultat recrutarea progresivă a celulelor inflamatorii. Efectele secundare includ pierderea surfactantului și producerea afectată de surfactant.

Efectul net este colapsul alveolar și complianța pulmonară redusă, care sunt cele mai marcate în regiunile dependente ale plămânului, unde spațiile aeriene devin umplute cu lichid (Fig. 8.7). Combinația dintre pierderea surfactantului și acumularea de lichid face ca aceste zone să fie dificil de ventilat, ceea ce duce la hipoxemie din cauza nepotrivirii

ventilației perfuziei și a șuntului pulmonar crescut. ALI și ARDS pot fi dificil de diferențiat de supraîncărcarea cu lichide sau insuficiența cardiacă.

Debut în decurs de 1 săptămână de la o insultă clinică cunoscută sau de la simptome respiratorii noi sau agravate

Opacități bilaterale pe radiografie toracică, neexplicate în totalitate prin efuzii, colaps lobar/plămân sau noduli

Insuficiența respiratorie nu este pe deplin explicată prin insuficiență cardiacă sau supraîncărcare cu lichide. Evaluarea obiectivă (de exemplu prin ecocardiografie) trebuie să excludă edemul hidrostatic dacă nu este prezent niciun factor de risc

Oxigenare afectată:

Ușoară: 26,6 kPa (200 mmHg) $< PaO_2/FiO_2 <$ 39,9 kPa (300 mmHg) cu PEEP sau CPAP < 5 cmH_2O

Moderat: 13,3 kPa (100 mmHg) $< PaO_2/FiO_2 <$ 26,6 kPa (200 mmHg) cu PEEP < 5 cmH_2O

Sever: $PaO_2/FiO_2 <$ 13,3 kPa (100 mmHg) cu PEEP < 5 cmH_2O

(CPAP = presiune pozitivă continuă în căile respiratorii; PEEP = presiune expiratorie finală pozitivă - vezi textul pentru explicații)

Fig. 8.7 Radiografia toracică în sindromul de detresă respiratorie acută

(SDRA). Se notează infiltrate pulmonare bilaterale, pneumomediastin, pneumotorace cu drenaj toracic bilateral, emfizem chirurgical și fracturi ale coastelor, claviculei drepte și scapulei stângi.

Suport respirator

Scopurile suportului respirator sunt menținerea permeabilității căilor respiratorii, corectarea hipoxemiei și hipercapniei și reducerea activității respiratorii.

Terapia cu oxigen

Se administrează oxigen pentru a asigura o oxigenare arterială adecvată ($SpO_2 > 90\%$), inițial prin mască facială sau canule nazale. Concentrația de oxigen inspirat (PiO_2) este

ajustată, în funcție de pulsoximetria și analiza ABG. Dacă acest lucru duce la o hipercapnie inacceptabilă, pacientul are nevoie de o formă de suport respirator mecanic. Riscul de hipercapnie progresivă la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) care sunt dependenți de impulsul hipoxic a fost supraestimat. Lezarea cerebrală hipoxică este ireversibilă, astfel încât riscurile teoretice ale toxicității oxigenului nu sunt relevante dacă pacientul este acut hipoxemic, întrucât menținerea oxigenării cerebrale are prioritate. Mai multe detalii despre terapia cu oxigen sunt oferite la pagina 664.

Suport respirator non-invaziv

Suportul respirator non-invaziv include tehnici care nu necesită sedare sau tub endotraheal sau de traheostomie. Acest lucru ajută la păstrarea activității musculare respiratorii a pacientului și reduce complicațiile precum infecția nosocomială. Poate fi utilizat pentru a sprijini pacienții selectați cu insuficiență respiratorie de tip 1 sau 2, dar nivelul conștient al pacientului trebuie să fie adecvat pentru a asigura protecția căilor respiratorii împotriva aspirației. Suportul respirator non-invaziv este clasificat ca presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) singur sau CPAP plus suport suplimentar, sub formă de presiune aplicată circuitului respirator în timpul inspirației (ventilație non-invazivă sau VNI).

Terapia CPAP

Terapia CPAP implică aplicarea unei presiuni pozitive continue pe căile respiratorii pe tot parcursul ciclului respirator al pacientului, de obicei între 5 și 10 cmH2O. CPAP recrutează alveolele prăbușite și poate îmbunătăți clearance-ul lichidului alveolar. Este deosebit de eficient pentru tratarea atelectaziei pulmonare (care poate fi postoperatorie) și a edemului pulmonar și ajută la corectarea hipoxemiei la unii pacienți cu pneumonie, în special la cei imunodeprimați. Terapia CPAP este cea mai eficientă în corectarea hipoxemiei în insuficiența respiratorie de tip 1, dar dacă îmbunătățește complianța pulmonară (prin curățarea lichidului sau îmbunătățirea volumului pulmonar), poate reduce munca respiratorie și poate îmbunătăți hipercapnia la tipul 2. Cu toate acestea, mulți pacienți cu aceasta din urmă necesită VNI sau ventilație invazivă. Terapia CPAP poate fi administrată folosind măști faciale strânse, canule nazale cu flux mare și glugă (Fig. 8.8). De obicei, se încearcă mai întâi o mască CPAP, dar pot fi testate diferite sisteme până când se găsește cea mai confortabilă pentru pacient. Pacienții trebuie să fie cooperanți,

Fig. 8.8 Livrarea CPAP cu o hotă Castar.

capabili să-și protejeze căile respiratorii și să aibă puterea de a respira spontan și de a tusi eficient. Eșecul de a se îmbunătăți în 24-48 de ore, sau o deteriorare suplimentară a nivelului de conștient sau a gazelor din sânge, indică faptul că trebuie luată în considerare ventilația invazivă.

Ventilatie non-invaziva

Ventilația non-invazivă (VNI) este suport ventilator prin mască nazală sau completă. Poate fi eliberat de un ventilator simplu cu turbină bi-level (BiPAP), care furnizează o presiune mai mare (aproximativ 15-25 cmH2O) pentru inspirație și o presiune mai mică (4-10 cmH2O) pentru a permite expirarea. Dacă hipoxemia este severă, se utilizează un ventilator complex de UTI care permite administrarea de concentrații mai mari de oxigen. În general, se utilizează un circuit de respirație simplu cu o scurgere, mai degrabă decât o supapă expiratorie, iar ventilația poate fi spontană (declanșată de respirațiile pacientului) sau temporizată (apar la intervale și/sau frecvență stabilite). Sistemele care se sincronizează cu eforturile pacientului sunt mai bine tolerate și mai eficiente. NIV este terapia de primă linie la pacienții cu insuficiență respiratorie de tip 2 secundară exacerbarii acute a BPOC, deoarece reduce munca de respirație și descarcă diafragma, permițându-i să-și recupereze puterea. Trebuie inițiat precoce, mai ales când sunt prezente acidoză respiratorie severă și/sau scăderea stării de conștiență secundară hipercapniei. Dacă nu există o ameliorare a acidozei în 4-6 ore, este indicată ventilația invazivă. VNI poate fi folosită și pentru a sprijini pacienții selectați cu hipercapnie secundară edemului pulmonar sau pneumoniei sau în timpul înțărcării de la ventilația invazivă, dar eficacitatea sa în aceste condiții este mai puțin sigură. Ca și în cazul CPAP cu mască, NIV necesită ca pacientul să fie conștient și cooperant.

Intubație endotraheală de urgență și ventilație mecanică

Mulți pacienți internați în UTI necesită intubație endotraheală și ventilație mecanică, mai ales pentru insuficiență respiratorie (casetele 8.13 și 8.14). Decizia finală de a le întreprinde se bazează mai degrabă pe judecata clinică decât pe rezultatele ABG-urilor izolate. Dacă este posibil, rudele pacientului ar trebui să aibă șansa de a vizita înainte de anestezie și intubare, deoarece aceasta poate fi ultima ocazie pe care o au de a vorbi împreună.

La pacientul conștient, intubația necesită inducerea anesteziei și relaxarea musculară, în timp ce în mai multe cazuri.

„Considerații suplimentare:

Rata metabolică: cerințele ventilatorii cresc pe măsură ce rata metabolică crește.

Rezervă nutrițională: potasiul sau fosfatul scăzut reduce puterea mușchilor respiratori.

Distensie abdominală prin intervenție chirurgicală sau ascită tensionată: provoacă disconfort și atelarea diafragmei, compromițând efortul respirator spontan și favorizând colapsul pulmonar bazal bilateral.

pacienți obtuși, sedarea singură poate fi adecvată. Intubația poate fi periculoasă la pacientul în stare critică, în special dacă există insuficiență cardiovasculară asociată. Pacienții trebuie pre-oxigenați și aplicată presiune cricoidală, cu monitorizare continuă a frecvenței cardiace, ECG și TA (de preferință invaziv), împreună cu capnografie (și ulterior o radiografie toracică) pentru a confirma plasarea corectă a tubului endotraheal. Complicațiile sunt

frecvente, iar intubația se realizează în mod ideal într-un mediu de îngrijire critică sau cu asistență de specialitate, facilități de resuscitare și medicamente adecvate imediat disponibile. Hipotensiunea arterială poate urma sedării sau anesteziei din cauza efectelor cardiovasculare directe ale agentului anestezic și a pierderii impulsului simpatic. Ventilația cu presiune pozitivă poate agrava acest lucru prin creșterea presiunii intratoracice, reducând astfel întoarcerea venoasă și, prin urmare, debitul cardiac.

Traheostomia este de obicei efectuată în mod electiv atunci când intubarea endotraheală este probabil să fie necesară mai mult de 7-10 zile (Caseta 8.15). Momentul este determinat de factorii individuali ai pacientului și de judecata clinică. Traheostomia se efectuează de obicei percutanat în UTI, pentru a evita transferul la un bloc operator. Trecerea unui tub de „minitraheostomie" mai mic (4,5 mm cu diametrul intern) prin membrana cricotiroidiană este o tehnică utilă pentru curățarea secrețiilor căilor respiratorii la pacienții cu respirație spontană și un efort redus de tuse, în special în HDU și la pacienții postoperatori.

Consideraţii generale în managementul pacientului ventilat/intubat

Ventilatoarele moderne permit o flexibilitate enormă în modul în care este asigurat suportul pentru ventilator. Terminologia folosită pentru a descrie modurile de ventilație poate fi confuză,

din cauza diferențelor subtile dintre moduri și a utilizării diferitelor nume de către diferiți producători. Figura 8.9 oferă o clasificare a diferitelor tipuri de suport de ventilație invazivă, iar Caseta 8.16 subliniază terminologia utilizată și parametrii care sunt stabiliți pentru orice ventilator. Gazul inspirat trebuie întotdeauna umidificat și încălzit, de obicei realizat cu un schimbător de căldură și umiditate, dar ocazional cu sisteme de umidificare cu apă caldă.

Setări inițiale

După intubare, ventilatorul este setat să ofere un mod obligatoriu de ventilație sigur, care va obține oxigenarea și eliminarea dioxidului de carbon la majoritatea pacienților. Reevaluarea regulată a parametrilor pacientului va arăta dacă este necesară modificarea. Hiperoxia este evitată, deoarece este asociată cu rezultate adverse.

Moduri obligatorii de ventilație

Moduri controlate de volum. Acestea sunt setate să furnizeze un volum curent prestabilit la o frecvență stabilită pentru a garanta o ventilație specificată pentru minute. Ventilația obligatorie intermitentă sincronizată (SIMV) este cea mai utilizată, care, de asemenea, sincronizează respirațiile cu orice eforturi depuse de pacient. Modurile controlate de volum vor furniza volumul setat, dar presiunile generate în plămânii pacientului pot fi excesiv de mari dacă complianța pulmonară este scăzută - de exemplu, în ARDS - precipitând astfel barotraumatismul pulmonar sau volutrauma, care ar putea provoca pneumotorax.

Moduri controlate prin presiune. Acestea furnizează o presiune stabilită pentru o durată specificată. Ventilația cu presiune controlată (PCV) și ventilația cu presiune pozitivă pe două niveluri (BiPAP) sunt exemple. Volumele curente și minute realizate sunt determinate de complianța pulmonară; la pacienții cu plămâni rigidi, numai volume curente mici pot

poate fi realizată, în timp ce la pacienții cu complianță normală pot rezulta volume excesive. Un avantaj al acestor moduri este că presiunile căilor respiratorii sunt controlate, dar efectul asupra gazelor sanguine trebuie evaluat în mod regulat pentru a identifica modificările în complianța pulmonară. Volumul curent este o alarmă de siguranță utilă, deoarece scade cu rezistență crescută, cum ar fi în cazul bronhospasmului. În cazurile dificil de ventilat, pot fi încercate mai multe moduri secvenţial pentru a identifica care este cel mai eficient.

Moduri de înțărcare sau de respirație spontană. Majoritatea ventilatoarelor moderne pot detecta dacă un pacient face eforturi de respirație și pot folosi un declanșator de flux pentru a crește fiecare respirație. Asistarea respirației cu presiune suplimentară este mai confortabilă decât volumele curente fixe și permite reducerea sedării. Cel mai comun mod aplică o presiune suplimentară în timpul inspirației, ajutând munca de respirație și crescând volumul curent. Presiunea este eliminată atunci când ventilatorul detectează un efort expirator. Aceste moduri sunt de obicei numite ventilație cu susținere a presiunii (PSV) sau respirație spontană asistată (ASB).

Moduri mixte. Diferite moduri pot fi aplicate simultan, adaptate pentru a satisface cerințele individuale. De exemplu, este posibil să specificați o frecvență a respirațiilor SIMV sau PCV, dar să furnizați și PSV pentru orice efort suplimentar pe care îl face pacientul.

Strategii avansate de ventilație

La pacienții cu boală pulmonară acută severă, în special cei care duc la o complianță pulmonară redusă, cum ar fi SDRA, ventilatorul poate agrava leziunile pulmonare ca urmare a supraîntinderii și forțelor de forfecare în părți ale plămânului care se deschid și se prăbușesc continuu. Scopul ventilației avansate este de a minimiza daunele ulterioare din cauza presiunii (barotraumatism), întinderea volumului (volutraumă) și a mediatorilor inflamatori suplimentari eliberați în organism de leziuni pulmonare în curs (biotraumă) (Caseta 8.17). Volumele curente și presiunile căilor respiratorii sunt menținute cât mai scăzute posibil, obținându-se o oxigenare adecvată. În multe cazuri, cel mai bine este să acceptați hipercapnia decât să aplicați o presiune mai mare pentru a elimina CO2. Adesea, sunt necesare niveluri mai ridicate de presiune expiratorie finală pozitivă (PEEP) pentru a obține recrutarea și oxigenarea alveolară adecvate.

Mai multe alte strategii pot fi folosite.

EBM 8.17 Ventilație mecanică în SDRA

Volumele curente scăzute (4-6 mL/kg greutate corporală ideală) reduc mortalitatea prin SDRA.1

Nivelurile ridicate de PEEP trebuie evitate la pacienții cu SDRA mai puțin severă, la care poate fi dăunătoare. În ARDS sever, nivelul ridicat de PEEP pentru recrutarea plămânilor și îmbunătățirea oxigenării poate scădea mortalitatea.2

Utilizarea timpurie a medicamentelor de relaxare neuromusculară pentru a facilita ventilația mecanică reduce mortalitatea în ARDS sever.3

Administrarea și acumularea minimă de lichide reduc durata ventilației mecanice în SDRA.4

„Rețeaua de studii clinice ARDS. N Engl J Med 2000; 342:1301-1308.

2Briel M, şi colab. JAMA 2010; 303:865-873.

3 Papazian L, et al. N Engl J Med 2010; 363:1107-1116.

Rețeaua de studii clinice 4ARDS. N Engl J Med 2006; 354:2564-2575.

(PEEP = presiune finală de expirare pozitivă)

Ventilație predispusă. Oxigenarea se va îmbunătăți adesea la pacienții întors pe față, ca urmare a recrutării pulmonare îmbunătățite și a unei mai bune potriviri ventilație-perfuzie. Ventilația predispusă nu a redus mortalitatea în studiile controlate, dar este o „terapie de salvare" utilă în cazurile în care oxigenarea este dificilă.

Ventilație oscilativă de înaltă frecvență (HFOV). Acesta folosește un ventilator specializat pentru a asigura schimbul de gaze cu mișcări de gaz oscilante de înaltă frecvență (> 150/min). Respirațiile convenționale și volumele curente nu sunt setate, dar oxigenarea eficientă și clearance-ul CO2 sunt realizate prin ajustarea frecvenței și puterii oscilațiilor și a presiunii medii a căilor respiratorii.

Oxid de azot. Oxidul nitric este un vasodilatator pulmonar cu acțiune foarte scurtă. Atunci când este livrat în căile respiratorii, îmbunătățește fluxul sanguin către alveolele ventilate, îmbunătățind astfel potrivirea ventilație-perfuzie. Oxigenarea poate fi îmbunătățită semnificativ la unii pacienți, dar există dovezi că aceasta durează doar 48 de ore, iar efectele de rebound pot apărea atunci când este retrasă. În studiile controlate nu s-a demonstrat nicio îmbunătățire a mortalității. Rolul său este limitat la terapia de salvare atunci când alte intervenții au eșuat și poate fi util la pacienții cu hipertensiune pulmonară severă.

Terapia prin oxigenare cu membrană extracorporală (ECMO). ECMO implică conectarea pacientului la un circuit de bypass extern. Oxigenarea și clearance-ul CO2

sunt realizate folosind un oxigenator cu membrană. Plămânii pacientului sunt de obicei „odihniti” și ventilația redusă la niveluri scăzute. Progresele tehnologice au îmbunătățit dramatic siguranța acestor dispozitive, deși utilizarea lor este limitată la centrele specializate. Studiile controlate indică o supraviețuire îmbunătățită în cazuri selectate corespunzător, iar pacienții cu SDRA sever trebuie luați în considerare pentru tratament.

Corticosteroizi. Există dovezi contradictorii cu privire la utilizarea steroizilor ca agenți antiinflamatori în leziunile pulmonare acute. Rămâne incertitudinea cu privire la selecția pacienților și la momentul terapiei, iar utilizarea corticosteroizilor poate fi complicată de infecția secundară și slăbiciune musculară. Cu toate acestea, ele sunt adesea încercate după 7-10 zile de ARDS, dacă pacientul rămâne grav rău.

Înțărcarea de la suportul respirator

Pacienții necesită, de obicei, cea mai mare parte a ventilației mecanice în perioada următoare intubării, când nu sunt mai bine, după care suportul este redus treptat pe măsură ce starea de bază se rezolvă și pacientul este capabil să respire cu mai puțină asistență. Acesta este procesul de „înțărcare” de la ventilație. Este oferit suport suficient pentru corectarea hipoxemiei și hipercapniei, dar nivelul este scăzut cât mai repede posibil pentru a reduce șansa de complicații secundare, cum ar fi infecția și slăbiciunea musculară. Înțărcarea rapidă, adesea cu reducerea nivelului de sedare (vezi mai jos), scurtează durata șederii la UTI și îmbunătățește rezultatele pacientului. Pacienții care au avut nevoie de suport ventilator pe termen lung pentru o boală pulmonară severă, cum ar fi SDRA, pot fi incapabili să susțină chiar și un grad modest de muncă respiratorie inițial din cauza complianței pulmonare slabe, a muncii ridicate a respirației și a slăbiciunii mușchilor respiratori. Au nevoie de o înțărcare mai prelungită, până când puterea mușchilor respiratori se îmbunătățește.

Mai multe criterii pot fi utilizate pentru a evalua dacă un pacient este pregătit să înceapă reducerea suportului respirator (Caseta 8.18). Abordările includ:

Factori de luat în considerare în decizia de înțărcare și extubare a unui pacient ventilat

• S-a rezolvat indicația inițială pentru ventilație mecanică?

Este pacientul conștient și capabil să tușească și să își protejeze căile respiratorii?

Este circulația stabilă, fără semne de insuficiență cardiacă sau supraîncărcare excesivă de lichide?

Este satisfăcător schimbul de gaze (PaO_2 > 10 kPa (> 75 mmHg) pe PO_2 < 0,5; $PaCO_2$ < 6 kPa (< 45 mmHg))?

Este analgezia adecvată?

Sunt probleme metabolice bine controlate?

Teste de respirație spontană (SBT). Acestea implică îndepărtarea întregului suport respirator, de obicei zilnic, și observarea cât timp pacientul este capabil să respire neasistat. Acest lucru este deosebit de eficient atunci când este asociat cu pauzele de sedare. Semnele de eșec includ respirație superficială rapidă, hipoxemie, creșterea PaCO2, transpirație și agitație. Pacienții care trec un SBT sunt evaluați pentru extubare.

Reducerea progresivă a ventilației de susținere a presiunii. Reducerea progresivă a PSV se aplică pentru fiecare respirație pe o perioadă de ore sau zile, în funcție de răspunsul pacientului. Atunci când pacienții sunt suficient de puternici pentru a obține ABG stabile fără suferință în timp ce primesc sprijin minim sau deloc, este probabil să fie pregătiți pentru extubare. Acest lucru poate dura de la câteva ore la multe săptămâni, în funcție de severitatea bolii.

Protocoale de înțărcare. Procesul de înțărcare este cel mai bine întreprins ca un proces continuu. Protocoalele care împuternicesc personalul de îngrijire să inițieze și să progreseze înțărcarea în conformitate cu liniile directoare convenite reduc timpul de ventilație. Pacienții care necesită ventilație mecanică prelungită au nevoie de obicei de planuri individualizate de înțărcare, cu perioade regulate de antrenament urmate de odihnă, pentru a permite mușchilor respiratori să-și recapete puterea.

Momentul de extubare se bazează pe judecata clinică. Pacienții trebuie să aibă ABG stabile, cu rezoluția hipoxemiei și hipercapniei, în ciuda retragerii suportului ventilator. Nivelul conștient trebuie să fie adecvat pentru a proteja căile respiratorii, pentru a respecta fizioterapie și pentru a tuse. Necesitatea reintubării după extubare este asociată cu rezultate mai slabe.

Leziuni renale acute

Leziunea renală acută (IRA) este definită ca o scădere bruscă și susținută a funcției renale (Caseta 8.19). AKI la pacientul în stare critică se datorează adesea unor probleme prerenale, cum ar fi hipovolemie, hipotensiune arterială și ischemie, care duc la reducerea DO_2 renală. Cu toate acestea, se poate datora și necrozei tubulare acute (ATN, p. 479), care poate rezulta din ischemie, sau nefrotoxicitate cauzată de toxine chimice sau bacteriene sau o combinație a acestora. Medicamentele potențial nefrotoxice includ medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), antagoniștii receptorilor de angiotensină II, mediile de contrast radiologice și unele antibiotice.

Oliguria (< 0,5 ml/kg/oră timp de câteva ore) este un semn precoce important al problemelor sistemice în cazuri critice.

Criterii de diagnostic pentru leziunea renală acută

O scădere bruscă (în 48 de ore) a funcției renale definită ca:

O creștere absolută a creatininei serice > 26,4 pmol/L (0,3 mg/dL)

O creștere procentuală a creatininei serice de > 50% (de 1,5 ori față de valoarea inițială)

O reducere a producției de urină (oligurie documentată de

< 0,5 ml/kg timp de > 6 ore consecutive)

*Mehta R, și colab. http://ccforum.eom/content/11/2/R31

boală. Necesită investigație și intervenție precoce pentru a corecta hipoxemie, hipovolemie, hipotensiune arterială și hipoperfuzie renală. Resuscitarea reușită este asociată cu restabilirea unui flux de urină bun, o îmbunătățire a echilibrului acido-bazic și corectarea potasiului plasmatic, ureei și creatininei.

Oliguria este o parte integrantă a răspunsului normal la stres la o intervenție chirurgicală majoră și trebuie avut grijă să nu umpleți prea mult pacientul postoperator care are oligurie, dar este bine din punct de vedere cardiovascular și biochimic.

Suport renal

Sepsisul este frecvent implicat în dezvoltarea AKI, iar sursa trebuie identificată prompt și tratată adecvat. Obstrucția tractului renal (inclusiv blocarea cateterului) trebuie întotdeauna exclusă și se identifică cel mai ușor cu ultrasunetele abdominale. Trebuie eliberat imediat. Glomerulonefrita și vasculita acută trebuie, de asemenea, luate în considerare și trimiterea corespunzătoare a specialistului, cu investigații precum microscopia urinei și teste imunopatologice (p. 480), efectuate precoce.

Principalul management este resuscitarea hemodinamică agresivă pentru a obține normovolemie, normotensiune și un debit cardiac adecvat. Există puține dovezi că tratamentele specifice care vizează inducerea diurezei, cum ar fi dopamină în doză mică, furosemid sau manitol, au vreo acțiune renoprotectoare sau alte beneficii în restabilirea funcției renale.

Dacă funcția renală nu poate fi restabilită după resuscitare, este indicată terapia de substituție renală (p. 488) (Caseta 8.20). Terapia de substituție renală preferată la pacienții de UTI este hemofiltrarea venovenoasă pompată. Acest lucru este asociat cu mai puține deplasări ale fluidului osmotic și, prin urmare, cu o stabilitate hemodinamică mai mare decât hemodializa. Se efectuează folosind un cateter venos central cu dublu lume plasat percutan. Hemofiltrarea ar trebui

să fie continuu în faza incipientă a tratamentului. Tratamentul intermitent poate fi utilizat atunci când pacientul se recuperează după afectarea primară și este de așteptat revenirea funcției renale normale. Cu condiția ca cauza precipitantă să poată fi tratată cu succes, insuficiența renală datorată ATN se recuperează de obicei între 5 zile și câteva săptămâni mai târziu.

Ratele de supraviețuire de la MOF, inclusiv AKI, au fost în jur de 50% de mulţi ani, dar s-a demonstrat că tehnicile moderne de hemofiltrare produc rezultate mai bune.

Tulburările gastro-intestinale și hepatice, în special dozele mari de agenți vasoconstrictori, trebuie evitate.

• Transaminita se datorează cel mai frecvent toxicității medicamentului: de exemplu, antibiotice.

Suport gastrointestinal si hepatic

Instituirea precoce a nutriției enterale este cea mai eficientă strategie pentru protejarea mucoasei intestinale și pentru asigurarea suportului nutrițional. Utilizarea optimă a nutriției enterale implică protocoale simple care inițiază alimentația cât mai devreme posibil și cresc progresiv volumele de hrănire până la atingerea țintelor nutriționale. Dovezile actuale susțin nutriția enterală timpurie folosind hrana standard, cu adăugarea de agenți procinetici, cum ar fi metoclopramida sau eritromicină în doză mică, atunci când aspirațiile gastrice sunt mari. Dovezile pentru suplimentarea timpurie cu nutriție parenterală totală (TPN) sunt slabe și nu sunt indicate în mod obișnuit până când încercările de hrănire enterală nu au avut succes timp de aproximativ 7 zile. Suportul nutrițional este luat în considerare în continuare la pagina 122.

Hiperglicemia este frecventă în timpul unei boli critice și este asociată cu rezultate slabe. Controlul strâns al glicemiei, folosind perfuzii de insulină, a fost studiat în mai multe studii controlate la bolnavii critici. Beneficiul a fost cel mai mare la pacienții operați cu risc scăzut de deces, dar profilul risc-beneficiu în populația mixtă în stare critică este incert. Hipoglicemia accidentală este asociată cu rezultate adverse ale pacientului. În majoritatea unităților de terapie intensivă, ținta actuală este pentru concentrații de glucoză din sânge puțin crescute: de exemplu, 5,5-8 mmol/L (100-144 mg/dL).

Profilaxia ulcerului de stres se realizează cel mai bine cu antagoniști ai receptorilor H2 (de exemplu ranitidină), care sunt atât siguri, cât și eficienţi. Deși sângerarea ulcerului de stres este rară la resuscitarea modernă, dovezile susțin utilizarea de rutină la pacienții ventilați mecanic și la cei cu insuficiență renală sau coagulopatie. Antagoniştii receptorilor H2 sunt asociaţi cu o incidenţă crescută a pneumoniei nosocomiale, iar tratamentul trebuie întrerupt după extubare în absenţa altor indicaţii. Sevrajul poate fi luat în considerare și atunci când a fost stabilită nutriția enterală completă, cu excepția cazului în care pacientul are antecedente de boală ulceroasă peptică. Inhibitorii pompei de protoni sunt necesari numai în sângerările gastrointestinale superioare din cauza ulcerației și trebuie continuați și atunci când pacientul ia luat pe termen lung.

Managementul insuficienței hepatice este discutat la pagina 934.

Insuficiență neurologică (comă)

Deteriorarea conștienței sau coma este adesea o caracteristică precoce a bolii sistemice severe (Caseta 8.21). Evaluarea promptă a nivelului de conștiență și gestionarea căilor respiratorii, respirației și circulației sunt esențiale pentru a preveni leziunile cerebrale ulterioare, pentru a permite diagnosticarea și pentru a permite instituirea unui tratament definitiv. Orice pacient cu confuzie sau nivel scăzut de conștiență ar trebui să aibă glicemia măsurată și hipoglicemia corectată.

Deteriorarea nivelului conștient este evaluată folosind Scala de Comă Glasgow (GCS, p. 1160), care este, de asemenea, utilizată pentru a monitoriza progresul. Un examen neurologic țintit este foarte important. Dimensiunea pupilei și reacția la lumină,

Cauze sistemice

Hipoxie sau hipercapnie cerebrală

• Insuficiență respiratorie

Ischemie cerebrală

Stop cardiac

Tulburări metabolice

Diabet zaharat

Hipoglicemie Cetoacidoză Comă hiperosmolară

Hiponatremie

Comă mixoedem

Cauze neurologice primare

traume

• Contuzie cerebrală

• Hematom extradural

Infecţie

Abces cerebral • Meningita

Encefalită

Boala cerebrală

Hemoragie intracerebrala • Sinus venos cerebral

Tromboza infarctului de trunchi cerebral

Hemoragia subarahnoidiană

Tumora cerebrală

Epilepsie Hidrocefalie

Trebuie remarcate prezența sau absența rigidității gâtului, semnele neurologice focale și dovezile altor afectare a organelor. După atingerea stabilității cardiorespiratorii, cauza comei trebuie căutată din anamneză (familie, martor, medic generalist), examen și investigare, în special CT a creierului. Trebuie luată întotdeauna în considerare posibilitatea supradozajului cu medicamente.

Suport neurologic

O gamă diversă de afecțiuni neurologice necesită management în TI. Acestea includ nu numai diversele cauze de comă, ci și leziuni ale măduvei spinării, boli neuromusculare periferice și convulsii prelungite. Obiectivele sunt:

proteja caile aeriene, daca este necesar prin intubatie endotraheala

asigura suport respirator pentru corectarea hipoxemiei si hipercapniei

tratarea problemelor circulatorii, de exemplu edem pulmonar neurogen în hemoragia subarahnoidiană, tulburările autonome în sindromul Guillain-Barre și șocul spinal în urma leziunilor înalte ale măduvei spinării

gestionați leziunile cerebrale acute cu controlul presiunii intracraniene crescute (ICP)

gestionați statusul epilepticus folosind agenți anestezici precum tiopental sau propofol.

Scopul managementului în leziunile cerebrale acute este de a optimiza furnizarea de oxigen cerebral prin menținerea unui conținut normal de oxigen arterial și a unei presiuni de perfuzie cerebrală mai mare de 60 mmHg. Evitarea secundarului

8.22 Strategii de control al presiunii intracraniene

Preveniți tusea cu sedare, analgezie și ocazional paralizie

Asistenta cu înclinarea capului la 30° în sus și evitați flexia excesivă a capului sau presiunea în jurul gâtului, care poate afecta drenajul venos cerebral

Controlați activitatea epileptiformă cu terapie anticonvulsivante adecvată: poate fi necesară o electroencefalogramă (EEG) pentru a vă asigura că acest lucru este realizat

Menține glicemia între 5,5 și 8 mmol/L (99-144 mg/dL)

Țintește-te la o temperatură centrală a corpului între 36 și 37°C

Mențineți sodiu > 140 mmol/L utilizând soluție salină IV 0,9%.

Evitați epuizarea volumului sau supraîncărcarea

Ventilați cu scopul de a reduce PaCO2 la 4-4,5 kPa (~30-34 mmHg) în primele 24 de ore

Diuretic osmotic: manitol 20% 100-200 ml (0,25-0,5 g/kg), cuplat cu înlocuire de volum

Perfuzie hipnotică: tiopentală, titrată la „suprimarea exploziei” pe EEG

• Chirurgie: drenajul hematomului sau ventriculilor; lobectomie, craniectomie decompresivă

insultele la nivelul creierului, cum ar fi hipoxemia și hipotensiunea, îmbunătățesc rezultatul. ICP crește în leziuni cerebrale acute ca urmare a hematomului, contuziilor, edemului sau umflăturii ischemice. ICP crescut provoacă leziuni directe ale cortexului cerebral și, ca urmare a presiunii în jos asupra trunchiului cerebral, leziuni indirecte prin reducerea presiunii de perfuzie cerebrală, amenințând astfel fluxul sanguin cerebral și livrarea de oxigen:

Presiunea de perfuzie cerebrală (CPP)

= media BP - ICP

ICP este măsurată de traductoare de presiune care sunt introduse direct în țesutul cerebral. Limita superioară normală pentru ICP este de 15 mmHg, iar managementul trebuie direcționat spre menținerea acesteia sub 20 mmHg (caseta 8.22). Presiunile susținute de peste 30 mmHg sunt asociate cu un prognostic prost.

CPP trebuie menținută peste 60 mmHg prin asigurarea unei înlocuiri adecvate de lichid și, dacă este necesar, prin tratarea hipotensiunii arteriale cu un vasopresor precum noradrenalina (norepinefrina).

Monitorizarea neurologică complexă trebuie combinată cu evaluarea clinică frecventă a GCS, răspunsul pupilei la lumină și semnele neurologice focale. Răspunsul motor la durere este un semn de prognostic important. Niciun răspuns sau extensie a membrelor superioare nu este asociată cu leziuni severe și, dacă nu există o îmbunătățire în câteva zile, prognosticul este foarte prost. Un răspuns flexor este încurajator și indică faptul că un rezultat bun este încă posibil.

Complicații neurologice la terapie intensivă

Complicațiile neurologice pot apărea ca urmare a unei boli critice sistemice. Sepsisul poate fi asociat atât cu o encefalopatie caracterizată prin delir, cât și cu edem cerebral și pierderea vasoreglarii. Hipotensiunea arterială și coagulopatia pot provoca infarct cerebral sau hemoragie. Examenul neurologic este foarte

dificil dacă pacienții sunt sedați sau paralizați și este important să se oprească sedarea în mod regulat pentru a-și reevalua nivelul de conștiență de bază. Dacă există dovezi ale unui deficit neurologic focal sau a unui nivel de conștiență în scădere semnificativ, trebuie efectuată CT a creierului.

Polineuropatia de boală critică este o altă complicație potențială la pacienții cu sepsis și MOF. Se datorează pierderii axonale a nervului periferic și poate duce la areflexie, pierdere grosieră a mușchilor și incapacitatea de a se înțărca de la ventilator, prelungind astfel durata terapiei intensive. Recuperarea poate dura multe săptămâni.

Sepsis

Sepsisul poate apărea în multe situații clinice. Poate fi din cauza unei infecții primare (de exemplu pneumonie) sau poate fi rezultatul unor intervenții clinice pentru alte afecțiuni (ex. medicamente imunosupresoare, chimioterapie, linii invazive). Pacienții care se află în spital prezintă un risc crescut de a dezvolta anumite infecții specifice, cum ar fi Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA). Sepsisul provine de obicei dintr-o infecție localizată care progresează către un răspuns sistemic necontrolat. Poate duce rapid la o deteriorare fiziologică acută cu risc de MOF și deces. Identificarea timpurie a sepsisului și intervenția adecvată cu oxigen, lichide, antibiotice și resuscitare mai avansată, acolo unde este indicată, s-a dovedit a îmbunătăți supraviețuirea.

Se crede că incidența sepsisului este în creștere, posibil ca urmare a creșterii populației în vârstă, a utilizării crescute a intervențiilor chirurgicale invazive, a rezistenței bacteriene mai ridicate și a unui număr mai mare de pacienți imunodeprimați. Comorbiditățile importante și factorii de risc pentru sepsis sunt prezentate în Caseta 8.23. Aceste afecțiuni nu numai că cresc riscul de dezvoltare a sepsisului, dar pot și exagera severitatea procesului. Cu toate acestea, sepsisul poate afecta oamenii sănătoși la orice vârstă.

Caseta 8.24 prezintă locurile comune de infecție la pacienții în stare critică și investigațiile adecvate de luat în considerare. Orice agent patogen, inclusiv bacterii aerobe Gram-pozitive și negative, anaerobi și ciuperci, poate provoca sepsis, dar în aproape 45% din cazuri confirmarea microbiologică a organismului lipsește.

Oricare sau toate caracteristicile SIRS (vezi Caseta 8.2, p. 184) pot fi prezente, împreună cu un focar evident de infecție, cum ar fi spută purulentă cu umbrire cu raze X toracice sau

eritem în jurul unei linii intravenoase. Cu toate acestea, sepsisul sever se poate prezenta cu hipotensiune arterială inexplicabilă (adică șoc septic), iar viteza de debut poate imita un embol pulmonar major sau un infarct miocardic.

Infecțiile nosocomiale reprezintă o problemă din ce în ce mai mare în unitățile de terapie intensivă. Factorii de risc sunt similari cu cei din Caseta 8.23, dar includ, de asemenea, șederea prelungită la UTI, ventilația invazivă și profilaxia ulcerului de stres cu antagoniști H2. Infecția încrucișată este o preocupare majoră, în special cu MRSA, organisme Gram-negative multirezistente și Clostridium difficile. Dacă infecția încrucișată apare frecvent, aceasta ar trebui să determine o revizuire a infecției unității

Factori de risc pentru sepsis

Diabet zaharat

Imunodeficiență

traume

Arsuri

Abuzul de alcool și substanțe

Boli cronice (inima, plamani, rinichi, ficat)

politici de control (p. 145). Limitarea utilizării antibioticelor ajută la prevenirea apariției bacteriilor multirezistente.

management

Este necesară resuscitarea promptă, cu culturi precoce, administrarea de antibiotice adecvate și eradicarea sursei de infecție (dacă este necesar prin drenaj chirurgical) (Caseta 8.25). Antibioticele ar trebui să aibă un spectru suficient de larg pentru a acoperi organismele cauzale probabile, pe baza locului probabil al infecției, fie el dobândit în comunitate sau nosocomială, terapia antibiotică anterioară și modelele de rezistență locale cunoscute.

Alte investigații necesare includ:

culturi de spută, linii intravasculare, urină și

orice scurgere de rană

ABG și profilul de coagulare

analize de urină și radiografie toracică.

Doar 10% dintre pacienții de UTI cu diagnostic clinic de șoc „septic” vor avea hemoculturi pozitive, din cauza tratamentului cu antibiotice prealabil și a faptului că o stare inflamatorie nu se datorează întotdeauna infecției. Investigații mai specifice sunt conduse de anamneză și examinare (a se vedea caseta 8.24).

Modificările hemodinamice ale șocului septic sunt foarte variabile și nu sunt specifice pentru statusul Gram al organismului infectant. Prima caracteristică este adesea tahipneea și stadiile incipiente sunt frecvent dominate de hipotensiune arterială cu depleție relativă de volum din cauza vasodilatației. Trebuie administrat suficient lichid intravenos pentru a se asigura că volumul intravascular nu este factorul limitativ în determinarea eliberării globale de oxigen. Tipul de lichid care ar trebui administrat și ceea ce constituie resuscitarea volumului „adecvată” rămân controversate. Răspunsul la terapie este crucial atunci când se decide acest lucru și este adesea imprevizibil, așa că nu pot fi utilizate protocoale rigide. În funcție de concentrația hemoglobinei, sângele sau coloidul sintetic trebuie administrat în bolusuri de 100-200 ml pentru a evalua răspunsul TA la volum (vezi Fig. 8.2, p. 183).

Deși funcția ventriculară este frecvent afectată, rezistența vasculară sistemică (SVR) caracteristic scăzută asigură de obicei un debit cardiac ridicat (odată ce pacientul este resuscitat volumul adecvat), deși cu TA scăzută.

Alegerea medicamentului vasoactiv cel mai potrivit pentru utilizare ar trebui să se bazeze pe o evaluare completă a circulației și a diferitelor proprietăți inotrope, dilatatoare sau constrictoare ale acestor medicamente (vezi Caseta 8.8, p. 191). În cele mai multe cazuri, un vasoconstrictor precum noradrenalina (norepinefrina) este necesar pentru a crește RVS și TA, în timp ce un inotrop (dobutamina) poate fi necesar pentru a menține debitul cardiac. În stadiile ulterioare ale sepsisului sever, problema fundamentală este la nivel microcirculator. Absorbția și utilizarea oxigenului sunt afectate din cauza

Managementul imediat al sepsisului sever

Dați oxigen cu concentrație mare

Luați hemoculturi

Administrați antibiotice intravenos (adecvate organismului probabil)

Principii generale ale managementului îngrijirilor critice

eșecul distribuției regionale a fluxului și toxicitatea celulară directă în ciuda livrării globale adecvate de oxigen. Oxigenarea tisulară poate fi îmbunătățită și metabolismul aerob poate fi susținut prin reducerea cererii, adică rata metabolică (Caseta 8.26). Acest lucru se poate realiza cu sedative și relaxante musculare (vezi mai jos).

Corticosteroizi

Evaluarea axului hipofizo-suprarenal este dificilă la bolnavii critici, dar în unele serii până la 30% dintre pacienţi au insuficienţă suprarenală, după cum se evaluează printr-un scurt test Synachen (p. 778). Terapia de substituție cu corticosteroizi este controversată. Dovezi recente sugerează că, deși este asociat cu rezoluția mai timpurie a șocului, nu are niciun efect asupra supraviețuirii.

Coagulare intravasculară diseminată

Cunoscută și sub denumirea de coagulopatie consumativă, coagularea intravasculară diseminată (CID) este o tulburare dobândită a hemostazei (p. 1055); este frecventă la pacienţii în stare critică și deseori anunță debutul MOF. Se caracterizează printr-o creștere a timpului de protrombină, a timpului parțial de tromboplastină și a produșilor de degradare a fibrinei și o scădere a trombocitelor și a fibrinogenului. Caracteristica dominantă clinic poate fi sângerarea larg răspândită din punctele de acces vasculare, tractul gastrointestinal, arborele bronșic și locurile plăgii chirurgicale sau tromboza microvasculară și chiar macrovasculară răspândită. Managementul este de sprijin cu infuzii de plasmă proaspătă congelată și trombocite, în timp ce cauza de bază este tratată.

PRINCIPII GENERALE ALE MANAGEMENTULUI CRITIC CARE

Aspectele esențiale ale managementului pacienților în stare critică la internarea la UTI sunt prezentate în Caseta 8.27.

Managementul pacienților la internarea la UTI

Predarea de la echipa de transfer către personalul UTI

Evaluare clinică completă

Resuscitare/stabilizare în curs

Stabilirea monitorizării

Revizuirea istoricului medical și social

Comunicare și explicații cu rudele

Investigații pentru stabilirea sau confirmarea diagnosticului definitiv

Formularea si implementarea unui plan de management

Managementul clinic zilnic în UTI

Examinarea clinică regulată este esențială pentru a identifica orice modificări ale stării pacientului. Examinarea clinică detaliată este efectuată cel puțin zilnic, cu o evaluare suplimentară concentrată și sistematică pe runde de secție de cel puțin două ori pe zi. Rundele de secție sunt, de asemenea, o oportunitate de a asigura aplicarea fiabilă a

măsurilor bazate pe dovezi pentru a reduce complicațiile; mnemonicul FAST HUG oferă o listă utilă de verificare a hrănirii, analgeziei, sedării, tromboprofilaxiei, ridicării capului de pat, profilaxiei ulcerului, controlului glucozei.

Evaluarea pacientului ar trebui să includă:

Examinarea rapoartelor de progres de la personalul medical și de asistență medicală și orice opinii ale specialiștilor.

Revizuirea graficelor de 24 de ore.

Examinare: generală (inclusiv piele, zone ale liniilor, răni etc.).

Recenzii de sistem:

Cardiovasculare: hemodinamică, fluide și inotropi

Respiratorie: setarile ventilatorului si ABG. Gastrointestinale: nutritie (calorii, aport de proteine, traseu), aspirat nazogastric si functia intestinala Renale: debitul de urina, echilibrul total de lichide, uree si electroliti si terapie de substitutie renala Neurologic: nivel de sedare, GCS si raspunsurile pupilei.

Rezultate de laborator: hematologie, coagulare și biochimie.

Microbiologie: temperatura, hemoleucograma, locurile liniei și alte posibile surse de infecție, rezultatele culturilor, terapie cu antibiotice.

Terapie medicamentoasă: revizuiți cu farmacistul, luați în considerare efectele adverse și interacțiunile și identificați medicamentele care pot fi întrerupte. Medicamentele necesare pentru afecțiunile pe termen lung trebuie continuate în contextul bolii acute. Trebuie obținută o înregistrare exactă a medicamentelor uzuale ale pacientului.

Imagistică: revizuiți radiografiile și alte investigații de specialitate cu radiologi.

Monitorizare: sunt încă necesare toate măsurile? În special, îndepărtați cateterele venoase centrale, liniile arteriale și cateterele venoase periferice de îndată ce nu mai sunt necesare, pentru a evita infecția.

Plan de management: formulați un plan integrat, cu obiective specifice pentru fiecare sistem de organe și obiective pentru pacient, de exemplu mobilizarea din pat. Implicați familia în îngrijirea pacientului.

Sedare și analgezie

Terapia intensivă este o experiență extrem de stresantă pentru pacient, cu durere, disconfort și anxietate legate de intubația endotraheală, monitorizarea invazivă și alte proceduri.

Majoritatea pacienților necesită sedare și analgezie pentru a asigura confortul, a ameliora anxietatea și a permite toleranța unui tub endotraheal, ventilație mecanică și proceduri invazive. Unele afecțiuni, în special afecțiunile neurologice severe care provoacă umflarea creierului și creșterea ICP, necesită sedare profundă pentru a reduce necesarul de oxigen al țesuturilor și pentru a proteja organele de ischemie.

deteriora. Sedarea excesivă este frecventă la pacienții de UTI și este asociată cu șederea mai lungă în UTI, o prevalență mai mare a delirului, necesitatea prelungită de ventilație mecanică și mai multe infecții dobândite în UTI. Pacientul optim sedat este confortabil și tolerează tratamentele, dar este treaz și lucid.

Sedarea și analgezia sunt de obicei asigurate prin perfuzii continue de medicamente sedative și/sau analgezice. Întrucât mulți pacienți în stare critică au funcția hepatică și renală afectată, potențialul de acumulare a medicamentelor este mare și sedarea pacientului trebuie monitorizată în mod regulat. Agenții sedative utilizați în mod ideal au timpi de înjumătățire scurt previzibil, care nu sunt afectați de insuficiență hepatică sau renală. De obicei, sunt utilizați agenți intravenosi cu acțiune scurtă, cum ar fi propofolul. Analgezia poate fi asigurată folosind perfuzii de morfină, dar la pacienții cu MOF, în special insuficiență renală, se pot acumula metaboliți activi. Opiaceele, cum ar fi fentanilul sau alfentanilul, care nu sunt metabolizate sau excretate renal, sunt de obicei alese.

Sedarea este monitorizată prin scale de sedare clinică (Caseta 8.28) care înregistrează răspunsurile la stimularea vocală și fizică. Utilizarea regulată a acestora pentru ajustarea sedării este asociată cu o ședere mai scurtă la UTI. Multe UTI au, de asemenea, o „pauză de sedare" zilnică, când toată sedarea este oprită în cazuri adecvate pentru o perioadă, pentru a reevalua pacientul. Această abordare reduce șansa de suprasedare și scurtează șederea la UTI.

Relaxante musculare

Relaxantele musculare sunt evitate ori de câte ori este posibil la pacienții de UTI. Utilizarea lor este asociată cu o prevalență mai mare a neuropatiei și miopatiei bolilor critice, ceea ce duce la slăbiciune musculară. Utilizarea sedării tinde să fie, de asemenea, mai mare atunci când sunt utilizate relaxante musculare. Acestea sunt necesare pentru a facilita intubarea endotraheală și pentru a facilita ventilația la pacienții cu oxigenare critică și/sau slabă.

externare de la terapie intensivă

complianță pulmonară. Pacienții cu ICP crescută critic primesc adesea perfuzii intravenoase cu medicamente relaxante musculare, cum ar fi atracurium, pentru a ajuta la controlul acestuia și pentru a preveni tusea și presiunile intratoracice mari, care cresc ICP.

Delir

Delirul este extrem de frecvent la pacienții în stare critică. Adesea devine evident pe măsură ce sedarea este redusă și oprită. Aproximativ 60-80% dintre pacienți au delir hipoactiv, care este adesea omis, cu excepția cazului în care se efectuează teste oficiale. Între 5 și 10% dintre pacienți au delir agitat, iar 10-20% un model mixt. Delirul de orice tip este asociat cu un rezultat mai slab. Managementul se concentrează pe reducerea sau evitarea factorilor precipitanți, cum ar fi benzodiazepinele și tulburările metabolice. Pacienții cu delir agitat trebuie tratați cu haloperidol în trepte de 2,5 mg, mai degrabă decât cu sedative suplimentare. Unele medicamente sedative sunt asociate cu o incidență mai scăzută a delirului, cum ar fi agoniștii a2-adrenergici (clonidina și dexmedetomidina). Acestea au o acțiune sedativă centrală și pot fi utile în cazuri dificile. Nu există dovezi că intervențiile farmacologice sunt utile ca profilaxie sau în delirul hipoactiv. Informații suplimentare despre diagnosticul și gestionarea delirului sunt oferite la pagina 1161.

DESCARCARE DE LA TENSIUNEA INTENSIVĂ

Externarea este adecvată atunci când indicația inițială de internare s-a rezolvat și pacientul are suficientă rezervă fiziologică pentru a continua recuperarea fără facilitățile de terapie intensivă. Multe UTI și HDU funcționează ca unități combinate, ceea ce permite trecerea la îngrijirea HDU fără o schimbare a echipei clinice. Pacienții în stare critică au adesea antecedente medicale complexe, multiple probleme medicale în curs de desfășurare și probleme familiale și sociale. Mulți au, de asemenea, probleme emoționale asociate cu supraviețuirea de la un eveniment sau o boală care pune viața în pericol. Externarea de la UTI este stresantă pentru pacienți și familii, iar comunicarea cu echipa clinică care acceptă responsabilitatea este vitală. O problemă cheie este că îngrijirea medicală se schimbă de la unul la unu sau de la unu la doi la niveluri de personal mult mai mici. Externările de la UTI/UDU în secțiile standard ar trebui să aibă loc în timpul orelor normale de lucru pentru a asigura sprijin medical și de asistență medicală adecvat și predare detaliată, deoarece externarea în afara orelor normale de lucru (și externarea timpurie) sunt asociate cu rate mai mari de reintrare în UTI și cu o mortalitate crescută.

Echipa de primire ar trebui să primească un rezumat scris, inclusiv investigațiile recente relevante, iar echipa de îngrijiri critice ar trebui să rămână disponibilă pentru sfaturi. Multe echipe de UTI oferă un serviciu de informare pentru a oferi sfaturi și pentru a asigura continuitatea. Indiferent de motivul internării în UTI, mulți pacienți suferă probleme (caseta 8.29). Acestea pot dura de la săptămâni la multe luni și necesită sprijin și reabilitare continuă.

Retragerea sprijinului intensiv

Retragerea sprijinului trebuie luată în considerare atunci când este clar că pacientul nu are perspective realiste de recuperare

Probleme frecvente după externarea din UTI

Fizic

Oboseala: aproape universală și poate dura multe săptămâni

Dificultăți de respirație

Slăbiciune musculară: o combinație de pierdere a mușchilor din aportul nutrițional inadecvat, defalcarea musculară asociată cu inflamație/infecție și deteriorarea nervilor și a mușchilor asociate cu boli sistemice severe (polineuropatie și polimiopatie de boală critică - p. 1230)

Gust alterat și poftă slabă: poate duce la pierderea în greutate

Rigiditatea articulațiilor

Mâncărime

Căderea părului

Psihologic

Anxietate

Depresie

Amintiri traumatice: inclusiv amintiri delirante (adesea neplăcute), vise, flashback-uri și hiperexcitare. Mai rău în boli mai severe și prelungite, sedare profundă mai prelungită și după delir. Recuperarea are loc în săptămâni/luni, dar poate persista și poate afecta calitatea vieții

sau de a supraviețui cu o calitate a vieții pe care ar aprecia-o. În aceste situații, terapia intensivă nu va face decât să prelungească procesul de moarte și, prin urmare, este inutilă. Când sprijinul intensiv este retras, managementul rămâne activ și urmărește să permită pacientului să moară cu demnitate și cât mai liber de suferință (p. 290). Părerile pacienților sunt primordiale și se folosește tot mai mult directivele anticipate sau „testamentele de viață”. Comunicarea cu pacientul, dacă este posibil, și cu familia, clinicienii de referință și între membrii echipei de îngrijiri critice este crucială (p. 165). Eșecul în acest domeniu provoacă stres și așteptări nerealiste, dăunează relațiilor de muncă și duce la nefericire, furie și litigii ulterioare.

Moartea trunchiului cerebral

Progresele recente în gestionarea reanimarii și terapiei intensive a pacienților cu leziuni cerebrale au crescut în mod inevitabil supraviețuirea pacienților care rămân ventilați în UTI, la care progresia leziunilor cerebrale duce la moartea trunchiului cerebral. Condițiile

preliminare pentru luarea în considerare a morţii trunchiului cerebral și criteriile de stabilire a diagnosticului sunt enumerate la pagina 1160.

Atunci când sunt îndeplinite criteriile formale pentru moartea trunchiului cerebral, este în mod clar inadecvat să se susțină în continuare viața cu ventilație mecanică și ar trebui luată în considerare posibilitatea donării de organe. Toți medicii de terapie intensivă au responsabilitatea de a aborda rudele pentru a solicita consimțământul pentru donarea de organe, cu condiția să nu existe contraindicații pentru utilizarea lor. Acest lucru poate fi foarte dificil, dar este mai ușor dacă pacientul avea un card de donator de organe sau a fost înregistrat la o organizație precum Registrul Donatorilor de Organe din Regatul Unit. În Marea Britanie, fiecare regiune are o echipă de asistente medicale specializate în donarea de organe care oferă ajutor în procesul și cu îngrijirea potențialului donator de organe.

REZULTATUL TERMINIILOR INTENSIVE

Măsura utilizată cel mai pe scară largă pentru a evalua rezultatul terapiei intensive este mortalitatea. Mortalitatea este puternic influențată de mixul de cazuri dintr-o UTI (tipul de pacienți și severitatea bolii acestora la internare). În mod obișnuit, aproximativ 20% dintre pacienții de UTI vor muri în timpul șederii lor în UTI, în ciuda tratamentului, și aproximativ 30% vor muri înainte de a părăsi spitalul. Unii factori asociați cu o mortalitate mai mare sunt prezentați în Caseta 8.30. Mortalitatea la pacienții care necesită îngrijiri HDU este mult mai mică. Mulți pacienți au boli preexistente înainte de internarea la UTI, ceea ce, combinat cu efectul bolii care a dus la internarea la UTI și cu complicațiile ulterioare, înseamnă că mulți dintre cei care supraviețuiesc internarii la UTI au speranța de viață redusă în comparație cu cei de vârstă similară din populația generală. Efectele fizice și psihologice pe termen lung ale bolilor critice pot însemna că pacienții supraviețuitori au o calitate redusă a vieții pentru mai multe luni sau ani. Familiile poartă adesea o povară grea de îngrijire după o boală critică. Mulți pacienți nu își recâștigă sănătatea înainte de îmbolnăvire și pot fi în imposibilitatea de a munci, ceea ce duce la dificultăți economice și sociale.

Sisteme de punctare

Criteriile de internare și de externare variază între UTI, de aceea este important să se definească caracteristicile pacienților internați (case mix) pentru a evalua efectele îngrijirii acordate asupra rezultatului obținut. Două sisteme sunt utilizate pe scară largă pentru a măsura severitatea bolii:

„APACHE” II: Evaluarea fiziologiei acute și evaluarea sănătății cronice

„SAPS” 2: Scor simplificat de fiziologie acută.

Aceste scoruri includ evaluarea anumitor caracteristici de admitere (de exemplu, vârsta și disfuncția organelor preexistente) și o varietate de măsurători fiziologice de rutină (de

exemplu, temperatura, TA, GCS) care reflectă răspunsul pacientului la boala lui (Caseta 8.31). Vârsta pacientului este inclusă în multe sisteme de punctare (caseta 8.32). Atunci când sunt combinate cu diagnosticul de internare, s-a dovedit că sistemele de punctare se corelează bine cu riscul de deces în spital. Astfel de predicții de rezultat nu pot fi niciodată 100% precise și ar trebui privite doar ca unul dintre mulți factori care trebuie luați în considerare atunci când se decide dacă o intervenție ulterioară este adecvată sau nu.

Cifrele estimate ale mortalității în funcție de diagnostic au fost calculate din baze de date mari generate dintr-un interval

Factori asociați cu o mortalitate mai mare din cauza bolilor critice

Vârsta mai înaintată

Comorbidități preexistente semnificative, în special boli hepatice, boli cardiorespiratorii severe, malignități, imunosupresie și insuficiență renală cronică

Stare de nutriție preexistentă și/sau condiție fizică generală preexistentă

Severitate mai mare a bolii la internarea la UTI, măsurată cu scorul APACHE sau SAPS (vezi textul)

Insuficiențe acute de organ mai grave sau multiple în timpul UTI (în special șoc, insuficiență respiratorie și insuficiență renală acută)

Compararea performanțelor diferitelor unități

Evaluarea noilor terapii

Evaluarea schimbărilor în politicile unității și ghidurile de management

Măsurarea cost-eficacității îngrijirii

8.32 Pacientul în vârstă în stare critică

Demografia UTI: un număr tot mai mare de pacienți în vârstă în stare critică sunt internați în UTI; mai mult de 50% dintre pacienții din multe UTI generale au peste 65 de ani.

Rezultat: afectat într-o oarecare măsură de vârstă, așa cum se reflectă în APACHE II, dar vârsta nu ar trebui utilizată ca unic criteriu pentru reținerea sau retragerea sprijinului de terapie intensivă.

Resuscitare cardiopulmonară (RCP): externarea cu succes a spitalului după RCP în spital este rară la pacienții cu vârsta peste 70 de ani în prezența unei boli cronice semnificative.

• Independență funcțională: tinde să se piardă în timpul șederii la UTI și reabilitarea prelungită poate fi ulterior

necesar.

• Probleme specifice:

Fragilitatea pielii şi ulceraţii

Forţă musculară slabă: dificultate în înţărcare de la ventilator şi în mobilizare

Delirul: agravat de sedative şi analgezice

Prevalenţa ridicată a deficienţei nutriţionale subiacente.

a UTI-urilor. Acestea permit unei anumite unităţi să-şi evalueze performanţa în comparaţie cu UTI-urile de referinţă prin calcularea ratelor de mortalitate standardizate (SMR) pentru fiecare grup de diagnostic, prin împărţirea mortalităţii observate la mortalitatea prognozată.

O valoare a unităţii indică aceeaşi performanţă ca UTI-urile de referinţă, în timp ce o valoare mai mică de 1 indică un rezultat mai bun decât cel estimat. Dacă o unitate are un SMR ridicat într-o anumită categorie de diagnostic, aceasta ar trebui să declanşeze investigarea în managementul pacienţilor cu acel diagnostic, pentru a identifica aspectele de îngrijire care ar putea fi îmbunătăţite.

Informaţii suplimentare

Site-uri web

www.adqi.net Evaluare bazată pe dovezi şi recomandări consensuale pentru diagnostic, tratament şi cercetare în leziunea renală acută.

www.esicm.org Societatea Europeană de Medicină Intensivă: linii directoare, recomandări, rapoarte ale conferinţelor de consens.

www.ics.ac.uk Intensive Care Society: ghiduri clinice şi standarde pentru terapie intensivă.

www.icudelirium.org Informaţii despre delir şi sedare la pacienţii de terapie intensivă.

www.scottishintensivecare.org.uk/education/index.htm Tutoriale on-line, materiale educaţionale pentru cursanţi şi materiale de sprijin didactic pentru educatori.

www.sicsebm.org.uk Site-ul web de medicină bazată pe dovezi pentru terapie intensivă. Recenzii şi evaluare critică a subiectelor.

www.survivingsepsis.org Site-ul web Surviving Sepsis.

SHL Thomas

J. White

Otrăvire

EVALUARE CUPRINȚĂ A PACIENTULUI OTRAVIT

Căile respiratorii, respirația, circulația

Frecvența respirației, saturația de oxigen, puls, TA, disritmii

^0 Evaluare psihiatrică

' Caracteristicile bolilor psihiatrice

Capacitatea mentală

ĂUrme de ac

Conjunctiva A injectată

Piept

Dovezi de aspirație, bronhoconstricție

Nivelul de conștiință

Prezența convulsiilor, confuziei, agitației sau psihozei

Mișcarea și mușchii

Ton, fasciculații, mioclon, tremor, paralizie, ataxie

Abdomen

Sensibilitate hepatică sau epigastrică, ileus, vezică palpabilă

Reflexe

Reflexe tendinoase, răspunsuri plantare

Inserturi (auto-tăiate) De la Douglas, et al. 2005; (Arde) www.firewiki.net; (Urme de ac) www.deep6inc.com; (elev) drugrecognition.com; (Conjunctivă) knol. google.com - vezi p. 230.

Gură

Gură uscată, salivație excesivă

Qskin

Temperatură

Cianoză

Înroșirea feței, transpirația vezicule, zone de presiune, piloerecție, urme de ac, dovezi de autovătămare Arsuri chimice

Autotăiere

Ochi

Mioză sau midriază Diplopie sau strabism Lacrimație

Identificați elevul A

Arsura chimică

Obțineți detalii de la martori cu privire la circumstanțele supradozajului (de exemplu, familia, prietenii personalului de ambulanță)

Adresați-vă medicului generalist pentru antecedentele și detaliile medicamentelor prescrise

Evaluați riscul de sinucidere (evaluare psihiatrică completă când pacientul și-a revenit fizic)

Evaluează capacitatea de a lua decizii cu privire la acceptarea sau refuzul tratamentului

Stabiliți istoricul medical anterior, istoricul de droguri și alergii, istoricul social și familial

Înregistrați toate informațiile cu atenție

| Dimensiunea pupilei

Mici: opioide, clonidină, compuși organofosforici Mari: antidepresive triciclice, amfetamine, cocaină

| Frecvența respiratorie

Reduce: opioide, benzodiazepine Crește: salicilați

| Tensiunea arterială

Hipotensiune arterială: antidepresive triciclice, haloperidol

Hipertensiune arterială: cocaină, agoniști ai receptorilor α-adrenergici

Cvadrant superior drept/sensibilitate unghiului renal

Paracetamol hepatotoxicitate, toxicitate renală | Sensibilitate epigastrică

AINS, salicilați

| rabdomioliză

Amfetamine, cofeină

■] Semne cerebeloase

Unele anticonvulsivante, alcool

Semne extrapiramidale

Fenotiazine, haloperidol, metoclopramidă

Cianoză

Orice medicament sau agent deprimant SNC (NB: luați în considerare metaemoglobinemia cauzată de dapsonă, nitritul de amil)

Ritmul cardiac

Tahicardie sau tahiaritmii: antidepresive triciclice, teofilină, digoxină, antihistaminice

Bradicardie sau bradiaritmii: digoxină, p-blocante, blocante ale canalelor de calciu, opioide

Urme de ac]

Droguri de abuz: opioide etc.

Temperatura corpului]

Hipertermie și transpirație: extaz, inhibitori ai recaptării serotoninei, salicilați

Hipotermie: orice medicament deprimant al SNC, opioide, clorpromazină

Semne clinice de intoxicație cu agenți farmaceutici și medicamente de abuz.

EVALUAREA PACIENTULUI INVENOMAT

Paralizie neurotoxică

Pleoape „adormitoare” sau căzute

Dificultate la înghițire, disartrie și salivare

Slăbiciunea membrelor

Detresă respiratorie

Neurotoxicitate excitatoare

Transpirație, salivație, piloerecție

Furnituri în jurul gurii sau limbii, smulsuri musculare

Dispnee (edem pulmonar)

Mioliză

Dureri musculare sau slăbiciune

Coagulopatie

Sânge care curge de la locul mușcăturii și/sau gingii

Vânătăi

Melaena, hematemeză

Efecte locale

• Durere, transpirație, vezicule, vânătăi etc.

Luând o istorie în otrăvire

Când a fost pacientul expus la o mușcătură/înțepătură?

A fost văzut organismul care l-a cauzat și cum arăta (dimensiune, culoare)?

Care au fost circumstanțele (pe uscat, în apă etc.)?

Au fost mai multe mușcături/ înțepături?

Ce prim ajutor a fost folosit, când și pentru cât timp?

Ce simptome a avut pacientul (locale și sistemice)?

Există simptome care sugerează o envenimă sistemică (paralizie, mioliză, coagulopatie etc.)?

Antecedente medicale și medicamente?

Expunerea trecută la antivenin/ venin și alergii?

Mușcături care prezintă urme de puncție, vezicule, vânătăi și sângerări.

Intoxicația acută este frecventă, reprezentând aproximativ 1% din internările în spitale din Marea Britanie. Substanțele comune sau importante implicate sunt prezentate în caseta 9.1. În țările dezvoltate, cea mai frecventă cauză este supradozajul intenționat de droguri în contextul autovătămării și implică, de obicei, medicamentele prescrise sau „fără prescripție medicală". Otrăvirea accidentală este, de asemenea, frecventă, în special la copii și vârstnici (Caseta 9.2). Toxicitatea poate apărea și ca urmare a consumului de alcool sau de substanțe recreative sau în urma expunerii profesionale sau a mediului. Intoxicația este o cauză majoră de deces la adulții tineri, dar majoritatea deceselor au loc înainte ca pacienții să ajungă la asistență medicală, iar mortalitatea este mult mai mică de 1% la cei internați în spital.

În țările în curs de dezvoltare, frecvența autovătămărilor este mai dificil de estimat. Produsele de uz casnic și agricole, cum ar fi pesticidele și erbicidele, sunt disponibile mai liber, sunt surse comune de otrăvire și sunt asociate cu o mortalitate mult mai mare. În China și Asia de Sud-Est, pesticidele reprezintă aproximativ 300 000 de sinucideri în fiecare an.

ABORDAREA GENERALĂ A PACIENTULUI OTRAVIT

O abordare generală este prezentată la paginile 206-207.

9.1 Substanțe importante implicate în otrăvire

Analgezice: paracetamol și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

Antidepresive: antidepresive triciclice (TCA), inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și litiu

Agenți cardiovasculari: ^-blocante, blocante ale canalelor de calciu și glicozide cardiace

Droguri de abuz: opiacee, benzodiazepine, stimulente

(de exemplu, amfetamine, MDMA, cocaina)

monoxid de carbon

Alcool

În Asia de Sud și de Sud-Est

Insecticide organofosforice și carbamate

Fosfură de aluminiu și zinc

Oleandru

Etiologie: de obicei rezultă din otrăvire accidentală

(de exemplu, din cauza confuziei sau demenței) sau a toxicității medicamentului ca urmare a insuficienței funcției renale sau hepatice sau a interacțiunii medicamentoase. Este mai probabil să fie disponibile medicamente toxice pe bază de rețetă.

Boli psihice: autovătămarea este mai puțin frecventă decât la adulții mai tineri, dar este asociată mai frecvent cu depresia și alte boli psihiatrice, precum și cu boli cronice și durere. Există un risc mai mare de sinucidere ulterioară.

Severitatea intoxicației: creșterea morbidității și mortalității rezultă din funcția renală și hepatică redusă, rezerve funcționale reduse, sensibilitate crescută la agenți sedative și comorbiditate frecventă.

Triaj și resuscitare

Pacienții care sunt otrăviți grav trebuie identificați din timp, astfel încât tratamentul adecvat să nu fie întârziat. Triajul presupune:

evaluarea imediată a semnelor vitale

identificarea otravurilor implicate și obținerea de informații adecvate despre acestea

identificarea pacienților expuși riscului unor încercări ulterioare de autovătămare și eliminarea oricăror pericole rămase.

Cei cu posibilă contaminare externă cu toxine chimice sau de mediu trebuie să fie supuși unei decontaminari adecvate (Fig. 9.1). Pacienții în stare critică trebuie resuscitați (p. 180).

Scala de comă Glasgow (GCS) este folosită în mod obișnuit pentru a evalua nivelul de conștient, deși nu a fost validată în mod specific la pacienții otrăviți. Scala AVPU (alerta/verbal/dureroasa/neresponsiva) este, de asemenea, o metoda rapida si simpla. Trebuie efectuată o electrocardiogramă (ECG) și instituită monitorizarea cardiacă la toți pacienții cu caracteristici cardiovasculare sau în care se suspectează expunerea la substanțe potențial cardiotoxice. Pacienții care ar putea avea nevoie de antidoturi trebuie cântăriți atunci când acest lucru este fezabil, astfel încât să poată fi prescrise doze adecvate în funcție de greutate.

Substanțele care este puțin probabil să fie toxice pentru oameni ar trebui identificate, astfel încât să fie evitate admiterea și intervenția necorespunzătoare (Caseta 9.3).

Materiale de scriere/educative

Produse de decor

Produse de curățare/baie (cu excepția tabletelor pentru mașina de spălat vase, care sunt corozive)

Produse farmaceutice: contraceptive orale, majoritatea antibioticelor (dar nu tetracicline și medicamente antituberculoase), blocante H2, inhibitori ai pompei de protoni, emolienți și alte creme pentru piele, loțiune pentru copii

Diverse: plastilină, silicagel, plante de uz casnic, hrană pentru plante

Evaluare și investigații clinice

Anamneza și examinarea sunt descrise la pagina 206. Ocazional, pacienții pot să nu fie conștienți sau confuzi cu privire la ceea ce au luat, sau pot exagera (sau mai rar subestima) dimensiunea supradozajului, dar rareori induc în eroare personalul medical în mod deliberat. În regiunile lumii în care auto-otrăvirea este ilegală, pacienții pot fi reticenți în a face un istoric.

Cauzele toxice ale semnelor fizice anormale sunt prezentate la pagina 207. Pacientul poate avea un grup de caracteristici clinice („toxidrome”) care sugerează o otrăvire cu un anumit tip de medicament, de exemplu anticolinergic, serotoninergic (vezi Caseta 9.11, p. 213), stimulent, sedativ, opioid (vezi Caseta 9.2127) sau colinergic. 9.14, p. 221) clustere de caracteristici. Intoxicația este o cauză frecventă de comă, mai ales la persoanele mai tinere, dar este important să excludem alte cauze potențiale (p. 1159), cu excepția cazului în care etiologia este certă.

Ureea, electroliții și creatinina trebuie măsurate la toți pacienții cu suspiciune de intoxicație sistemică. Gazele din sângele arterial trebuie verificate la cei cu compromisuri respiratorii sau circulatorii semnificative sau când se suspectează otrăvirea cu substanțe care pot afecta

starea acido-bazică (caseta 9.4). Calculul golurilor anionice și osmolare poate ajuta la informarea diagnosticului și a managementului (caseta 9.5).

Pentru un număr limitat de substanţe specifice, gestionarea poate fi facilitată prin măsurarea cantității de toxină din sânge (caseta 9.6). Ecranele calitative de urină pentru potențiale toxine, inclusiv trusele de testare aproape de pacient, au un rol clinic limitat.

9.5 Lacune anionice și osmolale în otrăvire

9.6 Analize de laborator în intoxicații

Organofosfați

Colinesteraza plasmatică este redusă mai rapid, dar este mai puțin specifică decât colinesteraza eritrocitară (p. 222)

Utilizarea antidotului nu trebuie amânată în așteptarea rezultatelor

Carboxihemoglobina

> 20% indică o expunere semnificativă la monoxid de carbon

Digoxină

Interval terapeutic de obicei 1-2 ng/mL (1,28-2,46 mmol/L)

Concentrații > 4 ng/mL (5,12 mmol/L) asociate de obicei cu toxicitate, în special cu otrăvirea cronică

Etanol

• Toxicitate la concentraţii > 1,8 g/L

Fier

Prelevarea probei > 4 ore după supradozaj sau dacă există semne clinice de toxicitate

Concentrații > 5 mg/L sugerează toxicitate severă

Litiu

Prelevarea probei > 6 ore după supradozaj sau dacă există semne clinice de toxicitate

Interval terapeutic uzual 0,4-1,0 mmol/L

Metaemoglobina

Intoxicația cu coloranți cu nitriți, benzocaină, dapsonă, clorochină și anilină este asociată cu metaemoglobinemie

Concentrațiile > 20% pot necesita tratament cu clorură de metiltioniu (albastru de metilen)

Paracetamol

Luați o probă > 4 ore după supradozaj

Utilizați nomograma pentru a determina necesitatea tratamentului antidotal (vezi Fig. 9.2, p. 212)

Salicilat

Prelevarea probei > 2 ore (pacienți simptomatici) sau 4 ore (pacienți asimptomatici) după supradozaj

Concentrații > 500 mg/L sugerează toxicitate gravă

Repetați după 2 ore dacă se suspectează o toxicitate severă

Teofilina

Evaluare psihiatrică

Toți pacienții care se prezintă cu supradozaj deliberat de droguri trebuie să fie supuși evaluării psihiatrice de către un profesionist din domeniul sănătății cu pregătire adecvată înainte de externare (p. 238). Acest lucru ar trebui să aibă loc odată ce pacientul și-a revenit de la orice caracteristică de otrăvire, cu excepția cazului în care există o problemă urgentă, cum ar fi incertitudinea cu privire la capacitatea sa de a refuza tratamentul medical.

Conducerea generală

Pacienții care prezintă contaminare a ochilor/pielei trebuie să fie supuși procedurilor locale de decontaminare (vezi Fig. 9.1).

Decontaminarea gastrointestinală

Pacienții care au ingerat cantități potențial de toxine care pot pune viața în pericol pot fi luați în considerare pentru decontaminare gastrointestinală dacă otrăvirea a fost recentă (Caseta 9.7). Inducerea vomei folosind ipecacuanha nu mai este recomandată.

Cărbune activ

Administrat pe cale orală sub formă de șlam, cărbunele activat absoarbe toxinele din intestin ca urmare a suprafeței sale mari. Dacă este administrat suficient de devreme, poate preveni absorbția unei proporții importante din doza de toxină ingerată. Eficacitatea scade cu timpul, iar ghidurile actuale nu recomandă utilizarea la mai mult de 1 oră după supradozaj în majoritatea cazurilor (vezi Caseta 9.7). Cu toate acestea, utilizarea după un

interval mai lung poate fi rezonabilă atunci când a fost luat un preparat cu eliberare întârziată sau când golirea gastrică poate fi întârziată. Unele toxine nu se leagă de cărbunele activat (caseta 9.8), așa că nu le va afecta absorbția. La pacienții cu tulburări de deglutiție sau cu nivel redus de conștiență, cărbunele activat, chiar și prin sonda nazogastrică, prezintă un risc de pneumonită de aspirație, care poate fi redusă (dar nu eliminată) prin protejarea căilor respiratorii cu un tub endotraheal mansonat.

EBM 9.7 Utilizarea metodelor de decontaminare gastrică

„Poate fi luată în considerare o singură doză de cărbune activat dacă un pacient a ingerat o cantitate potențial toxică dintr-o otravă (cunoscută a fi adsorbită de cărbune) cu până la 1 oră înainte."1

„Dozele multiple de cărbune activat trebuie luate în considerare numai dacă un pacient a ingerat o cantitate care pune viața în pericol de carbamazepină, dapsonă, fenobarbital, chinină sau teofilină."2

„Lavajul gastric nu trebuie folosit în mod obișnuit, dacă vreodată, în gestionarea pacienților otrăviți."3

„Irigarea întregului intestin trebuie luată în considerare pentru:

otrăvire cu medicamente cu eliberare prelungită sau acoperite cu emetic

pacienți care au ingerat cantități substanțiale de fier (deoarece morbiditatea este mare și alte opțiuni sunt limitate)

îndepărtarea pachetelor de droguri ilicite ingerate.

Doze multiple de cărbune activat oral (50 g de 6 ori pe zi la un adult) pot spori eliminarea anumitor medicamente în orice moment după otrăvire și sunt recomandate pentru otrăvirea gravă cu unele substanțe (vezi Caseta 9.7). Aceasta întrerupe circulația enterohepatică sau reduce concentrația de medicament liber în lumenul intestinal, în măsura în care medicamentul difuzează din sânge înapoi în intestin pentru a fi absorbit de cărbune: așa-numita „dializă gastrointestinală". În general, un laxativ este administrat împreună cu cărbunele pentru a reduce riscul de constipație sau obstrucție intestinală prin formarea „brichetelor" de cărbune în lumenul intestinal.

Dovezile sugerează că dozele unice sau multiple de cărbune activat nu îmbunătățesc rezultatele clinice după otrăvirea cu pesticide sau oleandru.

Aspirația și lavajul gastric

Aspirația și/sau lavajul gastric este foarte rar indicată în intoxicațiile acute, deoarece nu este mai eficient decât cărbunele activat și complicațiile sunt frecvente, în special aspirația. Utilizarea poate fi justificată pentru supradozele care pun viața în pericol ale unor substanțe care nu sunt absorbite de cărbunele activ (vezi Caseta 9.8).

Irigarea întregului intestin

Acest lucru este indicat ocazional pentru a îmbunătăți eliminarea pachetelor ingerate de droguri ilicite sau a tabletelor cu eliberare lentă, cum ar fi fierul și litiul, care nu sunt absorbite de cărbunele activat. Presupune administrarea unor cantitati mari de polietilen glicol si solutie electrolitica echilibrata osmotic (1-2 L/h pentru un adult), de obicei prin sonda nazogastrica, pana cand efluentul rectal este limpede. Contraindicațiile includ protecția inadecvată a căilor respiratorii, instabilitatea hemodinamică, hemoragia gastrointestinală, obstrucția sau ileusul. Irigarea întregului intestin poate precipita greață și vărsături, dureri abdominale și tulburări electrolitice.

Alcalinizarea urinară

Excreția urinară a acizilor și bazelor slabe este afectată de pH-ul urinar, care modifică măsura în care aceștia sunt ionizați. Moleculele puternic ionizate trec slab prin membranele lipidice și, prin urmare, are loc o reabsorbție tubulară mică și excreția urinară este crescută. Dacă urina este alcalinizată (pH > 7,5) prin administrarea de bicarbonat de sodiu (de ex. 1,5 L de bicarbonat de sodiu 1,26% timp de 2 ore), acizii slabi (de ex. salicilați, metotrexat și erbicidele 2,4-diclorofenoxiacetic și mecoprop) au ca rezultat o excreție urinară puternic îmbunătățită.

În prezent, alcalinizarea urinară este recomandată pacienților cu otrăvire cu salicilat semnificativă clinic atunci când criteriile pentru hemodializă nu sunt îndeplinite (vezi mai jos). De asemenea, uneori este folosit pentru otrăvirea cu metotrexat. Complicațiile includ alcaliemie, hipopotasemie și ocazional tetanie alcalotică (p. 447). Hipocalcemia poate apărea, dar este rară.

Hemodializa și hemoperfuzia Aceste tehnici pot îmbunătăți eliminarea otrăvurilor care au un volum mic de distribuție și un timp de înjumătățire lung după supradozaj și sunt adecvate atunci când otrăvirea este suficient de gravă pentru a justifica metodele de eliminare invazive. Toxina trebuie să fie suficient de mică pentru a traversa membrana de dializă (hemodializă) sau trebuie să se lege de cărbunele activat (hemoperfuzie) (caseta 9.9). Hemodializa poate corecta, de asemenea, tulburările acido-bazice și metabolice asociate cu otrăvirea (p. 209).

Terapia cu emulsii lipidice

Terapia cu emulsii lipidice sau „salvarea lipidelor” este utilizată din ce în ce mai mult pentru gestionarea otrăvirii cu agenți liposolubili, cum ar fi anestezicele locale, antidepresivele

triciclice, blocantele canalelor de calciu și blocantele P liposolubile, cum ar fi propranololul. Aceasta implică perfuzia intravenoasă de emulsie lipidică 20% (de exemplu, Intralipid®) la o doză inițială de 1,5 ml/kg, urmată de o perfuzie continuă de 0,25 ml/kg/min până la ameliorarea clinică. Se crede că toxinele liposolubile se împart în lipidele intravenoase, reducând concentrațiile din țesutul țintă. Concentrația miocardică crescută de acizi grași liberi indusă de administrarea intralipidă poate avea, de asemenea, efecte benefice asupra metabolismului și performanței miocardice prin contracararea inhibării oxidării acizilor grași miocardici produsă de anestezicele locale și alte cardiotoxine. Acest lucru inversează depresia cardiacă permițând sinteza și producția de energie crescute de ATP. Studiile pe animale au sugerat că eficacitatea și rapoartele de caz de utilizare în otrăvirea umană au fost, de asemenea, încurajatoare, recuperarea colapsului circulator fiind raportată în cazurile în care alte modalități de tratament nu au avut succes. Cu toate acestea, nu au fost efectuate studii controlate ale acestei tehnici și, ca urmare, eficacitatea acesteia rămâne incertă.

Îngrijire de susținere

Pentru majoritatea otrăvurilor, antidoturile și metodele de accelerare a eliminării sunt inadecvate, indisponibile sau incomplet eficiente. Rezultatul depinde de îngrijirea adecvată și de asistență medicală și de tratamentul complicațiilor (Caseta 9.10). Pacienții trebuie monitorizați cu atenție până când efectele oricăror toxine s-au disipat.

Antidoturi

Antidoturile sunt disponibile pentru unele otrăvuri și funcționează printr-o varietate de mecanisme: de exemplu, prin antagonism specific (izoprenalină pentru blocanții Ş), chelare (desferioxamină pentru fier) sau reducerea (albastru de metilen pentru dapsonă). Utilizarea unor antidoturi este descrisă mai jos în gestionarea otrăvurilor specifice.

INTOXICAȚII CU AGENȚI FARMACEUTICI SPECIFICI

Analgezice

Paracetamol

Paracetamolul (acetaminofenul) este medicamentul cel mai frecvent utilizat în supradozaj în Marea Britanie. Toxicitatea rezultă din formarea unui metabolit reactiv intermediar care se leagă covalent de proteinele celulare, provocând moartea celulei. Acest lucru duce la insuficiență hepatică și ocazional renală. În doze terapeutice, metabolitul intermediar toxic este detoxificat în reacțiile care necesită glutation, dar în caz de supradozaj, rezervele de glutation se epuizează.

management

Managementul este rezumat în Figura 9.2. Cărbunele activat poate fi utilizat la pacienții care se prezintă în decurs de 1 oră. Antidoturile pentru paracetamol acționează prin completarea cu glutation hepatic și trebuie administrate tuturor pacienților cu concentrații de paracetamol peste „linia de tratament” prevăzută pe nomogramele de intoxicație cu paracetamol. Acetilcisteina administrată intravenos (sau oral în unele țări) este foarte eficientă dacă este administrată în decurs de 8 ore de la supradozaj. Cu toate acestea, deoarece eficacitatea scade ulterior, administrarea nu trebuie amânată la pacienții care se prezintă după 8 ore pentru a aștepta un rezultat al concentrației sanguine de paracetamol. Antidotul poate fi oprit dacă se arată că concentrația de paracetamol este sub linia de tratament nomogramă.

Cel mai important efect advers al acetilcisteinei este legat de eliberarea de histamină în funcție de doză, reacția „anafilactoidă”, care provoacă mâncărime și urticarie și, ocazional, bronhospasm și hipotensiune arterială. Majoritatea cazurilor pot fi gestionate prin întreruperea temporară a acetilcisteinei și administrarea unui antihistaminic.

Un antidot alternativ este metionina 2,5 g oral (doză pentru adulți) la fiecare 4 ore până la un total de 4 doze, dar aceasta este mai puțin eficientă, mai ales după prezentarea întârziată. Dacă un pacient se prezintă la mai mult de 15 ore după ingestie, trebuie măsurate testele funcției hepatice, timpul de protrombină (sau raportul internațional normalizat - INR), testele funcției renale și un bicarbonat venos, se începe antidotul și se va contacta un centru de informare a otrăvurilor sau o unitate hepatică locală pentru sfat dacă rezultatele sunt anormale. Un

Dacă nivelul de paracetamol este peste
linia de tratament, începeți N-acetilcisteină

Verificați
testele funcției renale
și hepatice
și timpul
de protrombină
sau INR

Fig. 9.2 Managementul supradozajului cu paracetamol.

trebuie luate probe de gaze din sângele arterial la pacienții cu anomalii severe ale funcției hepatice; acidoza metabolică indică otrăvire severă. Transplantul hepatic trebuie luat în considerare la persoanele care dezvoltă insuficiență hepatică care pune viața în pericol din cauza intoxicației cu paracetamol (p. 932).

Dacă au avut loc ingerări multiple de paracetamol pe parcursul mai multor ore sau zile (adică o supradoză eșalonată), poate fi indicată acetilcisteina. Pragurile recomandate pentru tratament variază de la o țară la alta.

salicilati (aspirina)

Caracteristici clinice

Supradozajul cu salicilat provoacă de obicei greață, vărsături, transpirație, tinitus și surditate. Stimularea directă a centrului respirator produce hiperventilație și alcaloză respiratorie. Vasodilatația periferică cu pulsuri limită și transpirație abundentă apare în otrăvirea moderat severă. Intoxicația gravă cu salicilat este asociată cu acidoză metabolică, hipoprotrombinamie, hiperglicemie, hiperpirexie, insuficiență renală, edem pulmonar, șoc și edem cerebral. Pot apărea agitație, confuzie, comă și convulsii, în special la copii. Toxicitatea este sporită de acidoză, care crește transferul de salicilați peste bariera hemato-encefalică.

Intoxicatii cu agenti farmaceutici specifici

management

Cărbunele activat trebuie administrat dacă pacientul se prezintă în decurs de 1 oră. Dozele multiple de cărbune activat pot îmbunătăți eliminarea salicilaților, dar în prezent nu sunt recomandate în mod obișnuit.

Concentrația plasmatică de salicilat trebuie măsurată la cel puțin 2 (la pacienții simptomatici) sau la 4 ore (pacienții asimptomatici) după supradozaj și repetată în cazul suspiciunii de intoxicație gravă, deoarece concentrațiile pot continua să crească la câteva ore după supradozaj. La adulți, concentrațiile de peste 500 mg/L și, respectiv, 700 mg/L sugerează otrăvire gravă și, respectiv, care pune viața în pericol, deși starea clinică este mai importantă decât concentrația de salicilat în evaluarea severității.

Deshidratarea trebuie corectată cu atenție, deoarece există riscul de edem pulmonar, iar acidoza metabolică trebuie identificată și tratată cu bicarbonat de sodiu intravenos (8,4%), odată ce potasiul plasmatic a fost corectat. Alcalinizarea urinară este indicată pentru adulții cu concentrații de salicilat peste 500 mg/L.

Hemodializa este foarte eficientă în îndepărtarea salicilatului și corectarea anomaliilor echilibrului acido-bazic și lichidian și trebuie luată în considerare atunci când concentrațiile serice sunt peste 700 mg/l la adulții cu caracteristici toxice severe sau când există insuficiență renală, edem pulmonar, comă, convulsii sau acidoză refractară.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

Caracteristici clinice

Supradozajul cu majoritatea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) cauzează de obicei puțin mai mult decât disconfort abdominal minor, vărsături și/sau diaree, dar pot apărea ocazional convulsii, în special în cazul acidului mefenamic. Coma,

convulsii prelungite, apneea, disfuncția hepatică și insuficiența renală pot apărea după supradozaj substanțial, dar sunt rare. Este puțin probabil să se dezvolte caracteristici de toxicitate la pacienții care sunt asimptomatici la mai mult de 6 ore după supradozaj.

management

Electroliții, testele funcției hepatice și hemoleucograma completă ar trebui verificate în toate cazurile, cu excepția celor mai banale. Se poate administra cărbune activat dacă pacientul se prezintă suficient de devreme. Poate fi necesar un tratament simptomatic pentru greață și iritație gastrointestinală.

Antidepresive

Antidepresive triciclice

Antidepresivele triciclice (TCA) sunt utilizate frecvent în cazul supradozajului și prezintă o morbiditate și mortalitate ridicate legate de efectele lor de blocare a canalelor de sodiu, anticolinergice și de blocare a receptorilor α-adrenergici.

Caracteristici clinice

Efectele anticolinergice sunt frecvente (caseta 9.11). Complicațiile care pun viața în pericol sunt frecvente, incluzând convulsii, comă, aritmii (tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și, mai rar, bloc cardiac) și hipotensiune arterială, care rezultă din vasodilatație necorespunzătoare sau contractilitate miocardică afectată. Complicațiile grave par să fie mai frecvente cu dosulepină și amitriptilină.

9.11 Grupuri de caracteristici anticolinergice și serotoninergice

Fig 9.3 ECG în intoxicația severă cu antidepresiv triciclic. Această bandă de ritm prezintă un complex QRS larg din cauza conducerii afectate.

management

Cărbunele activat trebuie administrat dacă pacientul se prezintă în decurs de 1 oră. Toți pacienții cu posibil supradozaj cu TCA trebuie să aibă un ECG cu 12 derivații și monitorizare cardiacă continuă timp de cel puțin 6 ore. Prelungirea intervalului QRS (mai ales dacă > 0,16 s) indică blocarea severă a canalelor de sodiu și se asociază cu un risc crescut de aritmie (Fig. 9.3). Poate apărea și prelungirea intervalului QT. Gazele din sângele arterial trebuie măsurate în cazul unei suspecte de otrăvire severă.

La pacienții cu aritmii, prelungire semnificativă a QRS sau QT sau acidoză, trebuie administrat intravenos bicarbonat de sodiu (50 ml soluție 8,4%) și repetat pentru a corecta pH-ul. Corectarea acidozei și a încărcării cu sodiu care rezultă este adesea asociată cu îmbunătățirea rapidă a caracteristicilor ECG și a aritmiilor. Hipoxia și anomaliile electrolitice ar trebui, de asemenea, corectate. Medicamentele antiaritmice trebuie administrate numai la sfatul specialistului. Convulsiile prelungite trebuie tratate cu benzodiazepine intravenoase (vezi Caseta 9.10). Există dovezi anecdotice ale beneficiului terapiei cu emulsii lipidice în intoxicațiile severe intratabile.

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei și noradrenalinei

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) sunt un grup de antidepresive care includ fluoxetină, paroxetină, fluvoxamină, sertralină, citalopram și escitalopram. Sunt din ce în ce mai folosiți pentru a trata depresia, parțial pentru că sunt mai puțin toxici în caz de supradozaj decât ATC. Un grup înrudit de compuși numiți inhibitori ai recaptării serotoninnoradrenalinei (IRSN), cum ar fi venlafaxina și duloxetina, sunt de asemenea de uz obișnuit și sunt uneori administrați în supradozaj.

Caracteristici clinice și management

Supradozajul cu ISRS poate produce greață și vărsături, tremor, insomnie și tahicardie sinusală. Agitația, somnolența și convulsiile apar rar și pot fi amânate cu câteva ore după ingestie. Ocazional, se pot dezvolta caracteristici ale sindromului serotoninergic (vezi Caseta 9.11), mai ales dacă ISRS sunt administrați în asociere sau cu alți agenți serotoninergici. Aritmiile cardiace apar rar și majoritatea pacienților necesită doar îngrijiri de susținere. Efectele toxice ale SNRI sunt similare, dar tahicardia, hipertensiunea sau hipotensiunea arterială și modificările ECG (prelungirea QRS și QT) pot fi mai proeminente și poate apărea și hipoglicemie.

Litiu

Toxicitatea severă a litiului este mai puțin frecventă după supradozajul intenționat și este mai des întâlnită la pacienții care iau doze terapeutice ca urmare a interacțiunilor cu medicamente precum diureticele sau AINS care pot provoca deshidratare sau insuficiență renală, sau deoarece a fost prescrisă o doză excesivă. Toxicitatea severă este mai frecventă în cazul supradozajului acut la pacienții care urmează terapie cronică (intoxicație „acută pe cronică”).

Caracteristici clinice

Greața, diareea, poliuria, amețelile și tremorul pot evolua spre slăbiciune musculară, somnolență, confuzie, mioclonie, fasciculații, coreoatetoză și insuficiență renală. Coma, convulsii, ataxie, aritmii cardiace, cum ar fi blocarea inimii, tulburări ale tensiunii arteriale și insuficiență renală, toate pot apărea în otrăvirea severă.

management

Cărbunele activat este ineficient. Lavajul gastric este teoretic benefic dacă este utilizat devreme după supradozaj, dar tabletele de litiu sunt probabil să rămână intacte în stomac și pot fi prea mari pentru aspirație printr-un tub de lavaj. Unii susțin irigarea întregului intestin după supradozaj substanțial, dar eficacitatea este necunoscută.

Concentrațiile de litiu trebuie măsurate imediat la pacienții simptomatici sau după cel puțin 6 ore la pacienții asimptomatici după supradozaj acut. O hidratare adecvată trebuie menținută cu lichide intravenoase. Convulsiile trebuie tratate ca în Caseta 9.10.

La pacienții cu caracteristici care sugerează toxicitate severă asociată cu concentrații mari de litiu (de exemplu > 4,0 mmol/L după otrăvire cronică sau „acută pe cronică" sau > 7,5 mmol/L după otrăvirea acută), trebuie luată în considerare hemodializa. Concentrațiile de litiu sunt reduse substanțial în timpul dializei, dar creșterile de rebound apar după întreruperea tratamentului și pot fi necesare mai multe ședințe.

Medicamente cardiovasculare

Blocante ale receptorilor beta-adrenergici

Acestea au efecte negative inotrope și cronotrope. Unele au proprietăți suplimentare care pot crește toxicitatea, cum ar fi blocarea canalelor de sodiu cu propranolol, acebutolol și carvedilol și blocarea canalelor de potasiu cu sotalol.

Caracteristici clinice

Principalele caracteristici ale toxicității sunt bradicardia și hipotensiunea arterială. Blocul cardiac, edemul pulmonar și șocul cardiogen apar în intoxicațiile severe. Beta-blocantele cu efecte de blocare a canalelor de sodiu pot provoca convulsii, confuzie și comă, în timp ce sotalolul poate fi asociat cu anomalii de repolarizare (inclusiv prelungirea intervalului QTc) și torsada vârfurilor (p. 570).

management

Lichidele intravenoase pot inversa hipotensiunea, dar este necesară precauție pentru a evita edemul pulmonar. Bradicardia și hipotensiunea pot răspunde la doze mari de atropină (până la 3 mg la un adult). Agonistul adrenoceptor izoprenalina poate fi, de asemenea, eficient, dar adesea sunt necesare doze mari. Glucagonul (5-10 mg timp de 10 minute, apoi 1-5 mg/oră prin perfuzie), care contracarează efectul P-blocantelor prin stimularea producției intracelulare de adenozin monofosfat ciclic (cAMP), este acum mai frecvent utilizat. În cazurile severe, a fost utilizată „terapie euglicemică pentru hiperinsulinemie", așa cum este descris la blocantele canalelor de calciu. Terapia cu emulsii lipidice poate avea un rol în intoxicațiile severe cu agenți liposolubili precum propranololul, carvedilolul și oxprenololul.

Blocante ale canalelor de calciu

Blocanții canalelor de calciu sunt foarte toxici în caz de supradozaj datorită efectelor lor inhibitoare asupra canalelor de calciu de tip L. Dihidropiridinele, cum ar fi nifedipina sau amlodipina, afectează în special mușchiul neted vascular, ducând la vasodilatație, în timp ce diltiazem și verapamil, care sunt utilizate în tratamentul aritmiilor, au efecte predominant cardiace, inclusiv bradicardie și contractilitate miocardică redusă.

Caracteristici clinice

Prezentarea obișnuită este cu hipotensiune arterială datorată vasodilatației sau depresiei miocardice. De asemenea, pot apărea bradicardie și blocarea inimii, în special cu verapamil și diltiazem. De asemenea, pot fi prezente tulburări gastro-intestinale, confuzie, acidoză metabolică, hiperglicemie și hiperkaliemie.

management

Hipotensiunea arterială trebuie corectată cu lichide intravenoase, având grijă să se evite edemul pulmonar. Hipotensiunea arterială persistentă poate răspunde la gluconat de calciu intravenos (10 mg IV timp de 5 minute, repetat după cum este necesar). Izoprenalina și glucagonul pot fi, de asemenea, utile. Utilizarea cu succes a insulinei intravenoase cu glucoză (10-20%

dextroză cu insulină inițial la 0,5-2,0 U/kg/oră, crescând la 5-10 U/kg/oră în funcție de răspunsul clinic), așa-numita „terapie euglicemică a hiperinsulinemiei", a fost raportată la pacienții care nu răspund la alte strategii. Mecanismul de acțiune rămâne pe deplin elucidat, dar în stările de șoc metabolismul miocardic trece de la utilizarea acizilor grași liberi la glucoză. Intoxicația cu blocante ale canalelor de calciu este, de asemenea, asociată cu hipoinsulinemie și rezistență la insulină, împiedicând absorbția glucozei de către miocite. Dozele mari de insulină inhibă lipoliza și cresc absorbția de glucoză și eficiența utilizării glucozei. Stimularea cardiacă poate fi necesară pentru bradicardiile severe care nu răspund sau blocul cardiac. Terapia cu emulsii lipidice a fost utilizată în intoxicațiile severe cu beneficii aparente, deși dovezile sunt în mare parte anecdotice.

Digoxină și oleandru

Intoxicația cu digoxină este de obicei accidentală, rezultând din prescrierea unei doze excesive, afectarea funcției renale sau interacțiunile medicamentoase. În Asia de Sud, auto-otrăvirea deliberată cu oleandru galben (Thevetia peruviana), care conține glicozide cardiace, este frecventă.

Caracteristici clinice

Efectele cardiace caracteristice ale toxicității sunt tahiaritmiile (fie atriale sau ventriculare) și bradicardiile, cu sau fără bloc atrioventricular. Bigeminia ventriculară este frecventă, iar tahicardia atrială cu semne de bloc atrioventricular este foarte sugestivă pentru diagnostic. Otrăvirea severă este asociată cu hiperkaliemie. Caracteristicile non-cardiace includ confuzie, dureri de cap, greață, vărsături, diaree și (rar) vederea alterată a culorilor.

management

Cărbunele activat este administrat în mod obișnuit la pacienții care se prezintă în decurs de 1 oră de la ingestia unei supradoze acute, deși lipsesc dovezi ale beneficiului. Trebuie măsurate ureea, electroliții și creatinina, efectuat un ECG cu 12 derivații și instituită monitorizarea cardiacă. Hipoxia, hipokaliemia (uneori asociată cu utilizarea concomitentă de diuretice), hipomagnezemia și acidoza cresc riscul de aritmii și trebuie corectate. Bradicardiile semnificative pot răspunde la atropină, deși uneori este necesară stimularea temporară. Aritmiile ventriculare pot răspunde la magneziul intravenos (vezi Caseta 9.10). Dacă sunt disponibile, fragmentele de anticorpi specifice digoxinei trebuie administrate atunci când există aritmii ventriculare severe sau bradicardie care nu răspunde. Acest antidot s-a dovedit a fi eficient atât pentru digitalice, cât și pentru otrăvirea cu oleander galben.

Antimalaricele

clorochina

Clorochina este foarte toxică în caz de supradozaj și cantități de 5 g sau mai mult de clorochină bază sunt susceptibile de a fi fatale la un adult.

Caracteristici clinice

Caracteristicile de toxicitate apar în decurs de 1 oră de la ingestie și includ greață, vărsături, agitație, somnolență, hipokaliemie, acidoză, dureri de cap și vedere încețoșată. Coma, convulsii și hipotensiune arterială pot apărea în otrăvirea severă. Apar modificări ECG care indică întârzierea conducerii și repolarizării (intervale QRS și QTc prelungite) și sunt asociate cu tahicardie ventriculară (inclusiv torsada vârfurilor), fibrilație ventriculară și moarte subită.

management

Cărbunele activat trebuie administrat tuturor pacienților care se prezintă în decurs de 1 oră de la ingestia de clorochină în cantități mai mari de 15 mg/kg. Ritmul cardiac trebuie monitorizat și disritmiile gestionate așa cum este prezentat în Caseta 9.10. pH-ul arterial trebuie corectat, dar se crede că hipokaliemia are un efect protector și nu trebuie corectată în primele 8 ore după otrăvire. S-a sugerat că dozele mari de diazepam (2 mg/kg greutate corporală IV timp de 30 de minute, urmate de o perfuzie de 2 mg/kg/oră) au un efect protector, mai ales dacă sunt administrate în stadiile incipiente ale intoxicației severe cu clorochină, dar dovezile sunt încă limitate. Un studiu controlat nu a arătat efecte benefice asupra ECG. Terapia cu diazepam necesită intubare și ventilație mecanică pentru a evita aspirația pulmonară.

Chinină

Sărurile de chinină sunt utilizate pe scară largă pentru tratarea malariei și a crampelor la picioare. Au fost raportate decese la ingerarea a doar 1,5 g la un adult și 900 mg la un copil.

Caracteristici clinice

Caracteristicile toxicității includ greață, vărsături, tremor, tinitus și surditate. Hipotensiunea arterială, hemoliza, insuficiența renală, ataxie, convulsii și comă sunt caracteristici ale otrăvirii grave. Întârzierea conducerii și a repolarizării are ca rezultat prelungirea intervalelor QRS și QTc pe ECG și pot apărea tahicardie ventriculară (inclusiv torsada vârfurilor), fibrilație ventriculară și moarte subită. Toxicitatea celulelor fotoreceptoare retiniene indusă de chinină poate duce la vedere încețoșată și percepția afectată a culorilor. Aceasta se dezvoltă de obicei la câteva ore după supradozaj și progresează până la constricția câmpului vizual, scotom și orbire completă asociată cu dilatarea pupilară și lipsa de răspuns la lumină. Fundoscopia poate evidenția spasm al arterei retiniene, paloarea discului și edem retinian. Deși pierderea vederii poate fi permanentă, un anumit grad de recuperare, în special a vederii centrale, are loc adesea în decurs de câteva săptămâni.

management

La pacienţii care au luat chinină în cantităţi mai mari de 15 mg/kg, trebuie începută administrarea de doze multiple de cărbune activat. Ar trebui luată în considerare spălarea gastrică la pacienții care au luat o supradoză substanțială care apar în decurs de 1 oră. Toți pacienții trebuie să aibă un ECG cu 12 derivații și monitorizare cardiacă, iar ureea, electroliții și glucoza trebuie verificate. Disritmiile, hipotensiunea arterială, convulsiile și coma trebuie tratate așa cum este prezentat în Caseta 9.10.

Nu există tratamente eficiente pentru efectele vizuale ale chininei. Blocul ganglionar stelat și injecțiile retrobulbare sau intravenoase cu vasodilatatoare precum nitrații au fost utilizate anterior, dar sunt ineficiente, la fel ca și hemodializa și hemoperfuzia.

Fier

Supradozajul cu fier poate provoca intoxicații severe și uneori fatale. Toxicitatea preparatelor individuale de fier este legată de conținutul lor elementar de fier.

Caracteristici clinice

Caracteristicile clinice precoce includ tulburări gastro-intestinale cu trecerea scaunelor gri sau negre. Pot apărea hiperglicemie și leucocitoză. În intoxicațiile severe pot apărea hematemeză, sângerare rectală, somnolență, convulsii, comă, acidoză metabolică și colaps cardiovascular.

Simptomele precoce se pot ameliora sau chiar se pot rezolva în 6-12 ore, dar necroza hepatocelulară se poate dezvolta la 12-24 de ore după supradozaj și ocazional evoluează spre insuficiență hepatică. Stricturile gastrointestinale sunt complicații tardive ale intoxicației cu fier.

management

Spălarea gastrică poate fi luată în considerare la pacienții care se prezintă în decurs de 1 oră de la supradozaj care pune viața în pericol, dar eficacitatea nu a fost stabilită. Cărbunele activat este ineficient, deoarece fierul nu este legat. Trebuie măsurată concentrația de fier seric (vezi Caseta 9.6, p. 209). Antidotul deferioxamina chelatează fierul și trebuie administrat imediat la pacienții cu caracteristici severe, fără a aștepta ca concentrațiile serice de fier să fie disponibile. Pacienții simptomatici cu concentrații mari de fier seric (de exemplu > 5 mg/L) trebuie să primească și desferioxamină. Desferioxamina poate provoca hipotensiune arterială, reacții alergice și ocazional edem pulmonar. În caz contrar, tratamentul este de susținere și direcționat către complicații.

Medicamente antipsihotice

Medicamentele antipsihotice (p. 248) sunt adesea prescrise pacienților cu risc crescut de autovătămare sau sinucidere și sunt frecvent întâlnite în caz de supradozaj.

Caracteristici clinice

Se întâlnesc frecvent somnolență, tahicardie și hipotensiune arterială. Caracteristicile anticolinergice (vezi Caseta 9.11) și distoniile acute, cum ar fi criza oculogiră, torticolis și trismus, pot apărea după supradozaj cu antipsihotice tipice, cum ar fi haloperidol sau clorpromazina. Prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor pot apărea cu antipsihoticele tipice, cum ar fi tioridazina și haloperidolul, precum și cu antipsihoticele atipice precum quetiapina, amisulprida și ziprasidona. Pot apărea convulsii cu ambele grupuri de agenți.

management

Cărbunele activat poate fi benefic dacă este administrat în decurs de 1 oră de la supradozaj. Monitorizarea cardiacă trebuie efectuată timp de cel puțin 6 ore. Managementul este în mare măsură de susținere, tratamentul fiind îndreptat către complicații (vezi Caseta 9.10, p. 211).

Agenți antidiabetici

Agenţii antidiabetici care cauzează în mod obişnuit toxicitate în cazul supradozajului includ sulfoniluree, cum ar fi clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida şi tolbutamida; biguanide precum metformin și fenformin; si insuline. Supradozajul poate fi întâlnit și cu unele dintre medicamentele antidiabetice mai noi, cum ar fi tiazolidinedione (pioglitazonă), meglinide (nateglinidă, repaglinidă) și inhibitori de dipeptidil peptidază (DPP)-IV (sitagliptin).

Caracteristici clinice

Sulfonilureele, meglitinidele și insulina parenterală provoacă hipoglicemie atunci când sunt administrate în supradozaj, deși insulina este netoxică dacă este ingerată pe cale orală. Durata hipoglicemiei depinde de timpul de înjumătățire sau de caracteristicile de eliberare

ale preparatului și poate fi prelungită pe mai multe zile cu agenți cu acțiune prelungită, cum ar fi clorpropamida, suspensia de insulină zinc sau insulina glargin.

Caracteristicile hipoglicemiei includ greață, agitație, transpirație, agresivitate și tulburări de comportament, confuzie, tahicardie, hipotermie, somnolență, comă sau convulsii (p. 814). Dacă hipoglicemia este prelungită, pot apărea leziuni neurologice permanente. Hipoglicemia poate fi diagnosticată folosind benzi de glucoză de lângă pat, dar sângele venos trebuie trimis și pentru confirmare de laborator.

Metformina este asociată mai puțin frecvent cu hipoglicemie. Efectul său toxic major în supradozaj este acidoza lactică, care poate avea o mortalitate ridicată și este deosebit de frecventă la pacienții vârstnici și la cei cu insuficiență renală sau hepatică sau când etanol este ingerat concomitent. Alte caracteristici ale supradozajului cu metformină sunt greața și vărsăturile, diareea, durerile abdominale, somnolența, comă, hipotensiunea și colapsul cardiovascular.

Există o experiență limitată privind supradozajul cu tiazolidindione și inhibitori de DPP-IV, dar hipoglicemia semnificativă este puțin probabilă.

management

Cărbunele activat trebuie luat în considerare pentru toți pacienții care prezintă în decurs de 1 oră de la ingerarea unei supradoze substanțiale de agent hipoglicemiant oral. Glicemia venoasă și ureea și electroliții trebuie măsurate și testele repetate în mod regulat. Hipoglicemia trebuie corectată utilizând glucoză orală sau intravenoasă (50 ml dextroză 50%); poate fi necesară o perfuzie de 10-20% dextroză pentru a preveni recidiva. Glucagonul intramuscular poate fi utilizat ca alternativă, mai ales dacă accesul intravenos nu este disponibil. Eșecul recăpătării conștienței în câteva minute de la normalizarea glicemiei poate indica faptul că a fost ingerat și un deprimant al sistemului nervos central (SNC), hipoglicemia a fost prelungită sau că coma are o altă cauză (de exemplu, hemoragie cerebrală sau edem).

Gazele din sângele arterial trebuie luate după supradozaj cu metformină pentru a evalua gradul de acidoză. Dacă este prezent, trebuie măsurat lactatul plasmatic și acidoza trebuie corectată cu bicarbonat de sodiu intravenos (250 ml soluție 1,26% sau 50 ml soluție 8,4%, repetat după caz). În cazurile severe, se utilizează hemodializa sau hemodiafiltrarea.

DROGURI DE UTILIZARE INDECUTALA

Canabis

Canabisul este derivat din frunzele și florile uscate de Cannabis sativa. Când este fumat, efectul apare în 10-30 de minute, în timp ce după ingestie

debutul este 1-3 ore mai târziu. Durata efectului este de 4-8 ore. Canabisul produce euforie, alterări perceptuale și injecție conjunctivală, urmate de creșterea apetitului, relaxare și ocazional hipertensiune arterială, tahicardie, vorbire tulbure și ataxie. Dozele mari pot produce anxietate, confuzie, halucinații și psihoză (caseta 9.12). Dependența psihologică este frecventă, dar toleranța și simptomele de sevraj sunt neobișnuite. Se crede că utilizarea pe termen lung crește riscul de a dezvolta schizofrenie pe parcursul vieții. Ingestia sau fumatul de canabis rareori duc la otrăviri grave și un tratament de susținere este tot ceea ce este necesar.

Benzodiazepine

Benzodiazepinele pot fi prescrise sau utilizate ilegal. Au o toxicitate scăzută atunci când sunt luate singure în caz de supradozaj, dar pot crește depresia SNC atunci când sunt administrate cu alți agenți sedative, inclusiv alcoolul. De asemenea, pot provoca toxicitate semnificativă la vârstnici și la cei cu boli pulmonare cronice sau neuromusculare.

Caracteristici clinice

Caracteristicile clinice ale toxicității includ somnolență, ataxie și confuzie (vezi Caseta 9.12). Depresia respiratorie și hipotensiunea pot apărea cu otrăvire severă la grupurile susceptibile, în special după administrarea intravenoasă a agenților cu acțiune scurtă.

management

Cărbunele activat poate fi util după ingerare la pacienții susceptibili sau după supradozaj mixt, dacă este administrat în decurs de 1 oră. Nivelul conștient, frecvența respiratorie și saturația de oxigen trebuie monitorizate timp de cel puțin 6 ore după supradozaj substanțial.

Antagonistul specific al benzodiazepinelor flumazenil crește nivelul de conștient la pacienții cu supradozaj, dar prezintă un risc de convulsii și este contraindicat la pacienții care ingerează concomitent agenți proconvulsivante precum ATC și la cei cu antecedente de convulsii.

Stimulanti si entactogeni

Acest grup include amfetamine, ecstasy, catinone precum mefedrona, piperazine și cocaina. Acestea sunt amine simpatomimetice și serotoninergice; ca urmare, au caracteristici clinice ale otrăvirii care se suprapun (vezi Caseta 9.12).

Cocaină

Cocaina este disponibilă sub formă de sare clorhidrat solubilă în apă, potrivită pentru inhalare nazală („snorting"), sau ca bază liberă insolubilă (cocaina „crack") care, spre deosebire de sarea clorhidrat, se vaporizează la temperatură ridicată și poate fi fumată,

dând un efect mai rapid și mai intens. Clorhidratul de cocaină este de obicei achiziționat sub formă de pulbere cristalină albă, iar cocaina crack în „roci”.

Caracteristici clinice

Efectele apar rapid după inhalare și mai ales după fumat. Efectele stimulatoare simpatomimetice sunt frecvente (vezi Caseta 9.12). Complicațiile grave apar de obicei în decurs de 3 ore de la utilizare și includ spasmul arterelor coronare, care poate duce la ischemie sau infarct miocardic, chiar și la pacienții cu artere coronare normale. Acest lucru poate duce la hipotensiune arterială, cianoză și aritmii ventriculare. Toxicitatea cocainei trebuie luată în considerare la adulții tineri care prezintă dureri toracice ischemice. Hiperpirexia poate fi asociată cu rabdomioliză, insuficiență renală acută și coagulare intravasculară diseminată.

management

Toți pacienții trebuie supravegheați cu monitorizare ECG timp de minim 4 ore. Trebuie efectuat un ECG cu 12 derivații. Anomaliile sunt frecvente, inclusiv supradenivelarea segmentului ST, care poate apărea chiar și în absența infarctului miocardic. Estimările troponinei T sunt cei mai sensibili și specifici markeri ai afectarii miocardice. Benzodiazepinele și nitrații intravenosi sunt utili pentru gestionarea pacienților cu dureri toracice sau hipertensiune arterială, dar blocantele Ș sunt cel mai bine evitate din cauza riscului de stimulare neopozitivă a receptorilor a-adrenergici. Angiografia coronariană trebuie luată în considerare la pacienții cu infarct miocardic sau sindroame coronariene acute. Acidoza trebuie corectată. Pentru hipertermie pot fi necesare măsuri de răcire fizică (pag. 105).

Amfetamine și catinone

Acestea includ sulfat de amfetamină („viteză”), metilamfetamina („crystal meth”), 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA, „ecstasy”) și mefedronă. Toleranța este obișnuită, determinând utilizatorii obișnuiți să caute doze din ce în ce mai mari.

Caracteristici clinice

Caracteristicile toxice apar de obicei în câteva minute de la utilizare și durează 4-6 ore, sau substanțial mai mult după o supradoză mare. Efectele stimulatoare simpatomimetice și serotoninergice sunt frecvente (vezi Casetele 9.11 și 9.12). O parte dintre consumatorii de ecstasy dezvoltă hiponatremie ca urmare a consumului excesiv de apă și a secreției inadecvate de hormon antidiuretic. Pot apărea rigiditate musculară, durere și bruxism (strângerea maxilarului). Hiperpirexia, rabdomioliza, acidoza metabolică, insuficiența renală acută, coagularea intravasculară diseminată, necroza hepatocelulară, sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) și colapsul cardiovascular au fost toate descrise după utilizarea MDMA, dar sunt rare. Au fost raportate infarct cerebral și hemoragie, în special după administrarea intravenoasă a amfetaminei.

management

Managementul este de sprijin și direcționat către complicații (vezi Caseta 9.10, p. 211).

Gammahidroxibutirat și gamma butirolactonă

Gamma hidroxibuteratul (GHB) și gama butirolactona (GBL) sunt agenți sedative cu efecte psihedelice și de culturism. Sunt ușor de fabricat din substanțe chimice industriale disponibile în mod obișnuit, inclusiv 1,4 butandiol, care este metabolizat în GHB in vivo și are efecte similare după ingestie. Soluția de GHB se bea de către utilizatori, care titează doza până la obținerea efectelor dorite.

Caracteristici clinice

Caracteristicile toxice sunt cele ale unui hipnotic sedativ (vezi Caseta 9.12). Pot apărea, de asemenea, greață, diaree, vertij, tremor, mioclonie, semne extrapiramidale, euforie, bradicardie, convulsii, acidoză metabolică, hipokaliemie și hiperglicemie. Deoarece medicamentul poate fi produs în loturi și împărțit între un număr de persoane, mai mulți pacienți pot prezenta comă în același timp. Efectele sedative sunt potențate de alte deprimante ale SNC, precum alcoolul, benzodiazepinele, opioidele și neurolepticele. Coma se rezolvă de obicei spontan și brusc în câteva ore, dar poate persista ocazional câteva zile. Dependența se poate dezvolta la utilizatorii obișnuiți, care pot prezenta efecte severe prelungite de sevraj dacă utilizarea este întreruptă brusc.

management

Cărbunele activat este recomandat în decurs de 1 oră pentru ingestia de GHB în cantități mai mari de 20 mg/kg. Ureea, electroliții și glucoza ar trebui măsurate în toate cazurile, cu excepția celor mai banale. Toți pacienții trebuie supravegheați timp de minim 2 ore, cu monitorizarea tensiunii arteriale, a ritmului cardiac, a frecvenței respiratorii și a oxigenării. Pacienții care rămân simptomatici trebuie observați în spital până la dispariția simptomelor, dar necesită numai îngrijiri de susținere. Sevrajul poate necesita tratament cu doze mari de benzodiazepine.

d-dietiamida acidului lisergic

Dietilamida acidului d-lisergic (LSD) este un halucinogen sintetic, de obicei ingerat sub formă de pătrate mici de hârtie absorbantă impregnată (deseori imprimată cu un design distinctiv) sau ca „micropuncte”. Medicamentul provoacă efecte perceptuale, cum ar fi conștientizarea vizuală sporită a culorilor, distorsiunea imaginilor și halucinații care pot fi plăcute sau terifiante („călătorie proastă”) și asociate cu panică, confuzie, agitație sau agresivitate. Pot apărea pupile dilatate, hipertensiune arterială, pirexie și acidoză metabolică, iar psihoza poate dura uneori câteva zile.

Pacienții cu reacții psihotice sau depresie a SNC trebuie observați în spital, de preferință într-o cameră liniștită, slab luminată pentru a minimiza stimularea externă. Acolo unde este necesară sedarea, diazepamul este medicamentul de elecție. Antipsihoticele trebuie evitate dacă este posibil, deoarece pot precipita colapsul cardiovascular sau convulsii.

Opioide

Opioidele întâlnite frecvent sunt prezentate în caseta 9.12. Toxicitatea poate rezulta din utilizarea abuzivă a drogurilor ilicite, cum ar fi heroina sau după supradozajul cu opiacee medicinale, cum ar fi dextropropoxifenul. Utilizarea intravenoasă a heroinei sau a morfinei oferă o experiență rapidă, intens plăcută, adesea însoțită de excitare sexuală crescută. Dependența fizică apare în câteva săptămâni de la injectarea obișnuită cu doze mari; ca urmare, doza este crescută și viața utilizatorului devine din ce în ce mai centrată pe obținerea și administrarea medicamentului. Sevrajul, care poate începe în decurs de 12 ore, prezintă poftă intensă, rinoree, lacrimare, căscat, transpirație, frisoane, piloerecție, vărsături, diaree și crampe abdominale. Examenul relevă tahicardie, hipertensiune arterială, midriază și înroșire a feței.

Supradozajul accidental cu preparate opioide puternice prescrise este frecvent, în special la vârstnici.

Caracteristici clinice

Acestea sunt prezentate în Caseta 9.12. Urmele acelor pot fi vizibile la consumatorii de droguri intravenoase, iar printre posesiunile lor pot fi găsite accesorii legate de droguri. Otrăvirea severă are ca rezultat depresie respiratorie, hipotensiune arterială, edem pulmonar necardiogen și hipotermie, ducând la oprirea respiratorie sau aspirarea conținutului gastric. Dextropropoxifenul (componenta opioidă a co-proxamolului) poate provoca efecte de conducere cardiacă, în special prelungirea QRS, aritmii ventriculare și bloc cardiac și a fost retras în Marea Britanie și în alte țări. Metadona poate provoca prelungirea intervalului QTc și torsada vârfurilor.

Simptomele intoxicației cu opioide pot fi prelungite până la 48 de ore după utilizarea agenților cu acțiune prelungită, cum ar fi metadona, dextropropoxifenul și oxicodona.

management

Căile respiratorii trebuie curățate și, dacă este necesar, sprijin respirator și oxigen administrat. Trebuie efectuate monitorizarea saturației în oxigen și măsurarea gazelor din sângele arterial. Utilizarea promptă a antagonistului opioid specific naloxonă (0,4-2 mg IV la un adult, repetat dacă este necesar) poate evita necesitatea intubării, deși dozele excesive pot precipita sevrajul acut la consumatorii cronici de opiacee. O perfuzie poate fi necesară în unele cazuri deoarece timpul de înjumătățire al antidotului este scurt în comparație cu cel al

majorității opiaceelor, în special a celor cu eliminare prelungită. Pacienții trebuie monitorizați timp de cel puțin 6 ore după ultima doză de naloxonă. Alte complicații ale terapiei cu naloxonă includ convulsii și aritmii ventriculare, deși acestea sunt rare. Caseta 9.10 (p. 211) descrie gestionarea comei, convulsiilor și hipotensiunii. Edemul pulmonar non-cardiogen nu răspunde de obicei la terapia cu diuretice și poate fi necesar un suport ventilator continuu pentru presiunea pozitivă a căilor respiratorii (CPAP) sau presiunea finală expiratorie pozitivă (PEEP) (p. 193).

Corpuri de ambalare și personal de caroserie

Ambalatorii corporali („catâri") încearcă să facă contrabandă cu droguri ilicite (de obicei cocaină, heroină sau amfetamine) prin ingerarea mai multor pachete mici, învelite în mai multe straturi de folie alimentară sau în prezervative. Umpluturi de corp sunt cei care

Fig. 9.4 Radiografia abdominală a unui dispozitiv de ambalare corporală care arată mai multe prezervative pline cu medicamente.

au ingerat substanțe neambalate sau prost ambalate, adesea pentru a evita arestarea. Ambele grupuri sunt expuse riscului de toxicitate severă dacă ambalajele se sparg. Acest lucru este mai probabil pentru persoanele care umplu corp, care pot începe să dezvolte simptome de otrăvire în decurs de 8 ore de la ingestie. Riscul de otrăvire depinde de calitatea ambalajului și de cantitatea și tipul de medicament ingerat. Cocaina, de exemplu, prezintă un risc mult mai mare decât heroina din cauza toxicității sale mari și a lipsei unui antidot specific.

Pacienții suspectați de împachetare sau umplutură corporală trebuie admiși pentru observație. O anamneză atentă luată în privat este importantă, dar din motive evidente, pacienții pot reține detalii despre medicamentele implicate. Gura, rectul și vaginul trebuie examinate ca posibile locuri pentru medicamente ascunse. O analiză toxicologică a urinei efectuată la intervale de timp poate oferi dovezi de scurgere, deși rezultatele pozitive pot reflecta consumul de droguri recreațional anterior. Pachetele pot fi vizibile pe filmele abdominale simple (Fig. 9.4), dar nu este întotdeauna cazul, iar ultrasunetele și tomografia computerizată (CT) sunt metode mai sensibile de vizualizare. Una dintre acestea (de preferință CT) ar trebui efectuată la toți suspectați de ambalare corporală.

Agenții antimotilitate sunt adesea folosiți de către ambalatori pentru a preveni trecerea prematură a pachetelor, astfel încât poate dura câteva zile pentru ca pachetele să treacă spontan; în această perioadă transportatorul este expus riscului de rupere a pachetului. Irigarea întregului intestin este folosită în mod obișnuit pentru a accelera trecerea și este continuată până când toate pachetele au trecut. Intervenția chirurgicală poate fi necesară pentru obstrucția intestinală mecanică sau atunci când caracteristicile clinice în evoluție sugerează ruperea pachetului, în special în cazul cocainei.

PRODUSE CHIMICE ȘI PESTICIDE

monoxid de carbon

Monoxidul de carbon (CO) este un gaz incolor, inodor produs de aparatele defecte care ard combustibili organici. De asemenea, este prezent în gazele de eșapament ale vehiculelor și uneori în fumul de la incendiile casei. Determină toxicitate prin legarea cu hemoglobina și citocrom oxidaza, care reduce livrarea de oxigen tisulară și inhibă respirația celulară. Este o cauză frecventă de deces prin otrăvire și majoritatea pacienților care mor din cauza intoxicării cu CO o fac înainte de a ajunge la spital.

Caracteristici clinice

Caracteristicile clinice timpurii ale intoxicației severe cu monoxid de carbon includ dureri de cap, greață, iritabilitate, slăbiciune și tahipnee. Deoarece acestea sunt nespecifice, diagnosticul corect nu va fi evident dacă expunerea este ocultă, cum ar fi de la un aparat de uz casnic defect. Ulterior, se pot dezvolta ataxie, nistagmus, somnolență și hiperreflexie, progresând spre comă, convulsii, hipotensiune arterială, depresie respiratorie, colaps cardiovascular și moarte. Poate să apară ischemie miocardică și are ca rezultat aritmii sau infarct miocardic. Edemul cerebral este frecvent și rabdomioliza poate duce la mioglobinurie și insuficiență renală. La cei care se recuperează după toxicitatea acută, efectele neuropsihiatrice pe termen lung sunt frecvente, cum ar fi schimbarea personalității, pierderea memoriei și tulburarea de concentrare. Pot apărea, de asemenea, efecte extrapiramidale, incontinență urinară sau fecală și tulburări de mers. Otrăvirea în timpul sarcinii poate provoca hipoxie fetală și moarte intrauterină.

management

Pacienții trebuie îndepărtați de la expunere cât mai curând posibil și resuscitați dacă este necesar. Oxigenul trebuie administrat într-o concentrație cât mai mare posibil printr-o mască de față bine fixată, deoarece aceasta reduce timpul de înjumătățire al carboxihemoglobinei de la 4-6 ore la aproximativ 40 de minute. Măsurarea carboxihemoglobinei este utilă pentru confirmarea expunerii (vezi Caseta 9.6, p. 209), dar nivelurile nu se corelează bine cu severitatea intoxicației, parțial pentru că concentrațiile scad rapid după îndepărtarea pacientului de la expunere, mai ales dacă s-a administrat oxigen suplimentar.

Un ECG trebuie efectuat la toți pacienții cu otrăvire acută, în special la cei cu boli cardiace preexistente. Analiza gazelor din sângele arterial trebuie verificată la cei cu otrăvire gravă. Citirile saturației de oxigen prin pulsoximetrie sunt înșelătoare, deoarece sunt măsurate atât carboxihemoglobina, cât și oxihemoglobina. Administrarea excesivă de lichide intravenos trebuie evitată, în special la vârstnici, din cauza riscului de edem pulmonar și cerebral. Convulsiile trebuie controlate cu diazepam.

Oxigenoterapia hiperbară este controversată. La 2,5 atmosfere reduce timpul de înjumătățire al carboxihemoglobinei la aproximativ 20 de minute și crește cantitatea de

oxigen dizolvat cu un factor de 10, dar revizuirile sistematice nu au arătat nicio îmbunătățire a rezultatelor clinice. Dificultățile logistice ale transportului pacienților bolnavi în camere hiperbare și gestionării acestora în acestea nu trebuie subestimate.

Insecticide organofosforice și agenți nervoși

Compușii organofosforici (OP) (caseta 9.13) sunt utilizați pe scară largă ca pesticide, în special în țările în curs de dezvoltare. Rata mortalității în urma ingerării deliberate de pesticide OP în țările în curs de dezvoltare din Asia este de 5-20%.

9.13 Compuși organofosforici

Agenții nervoși dezvoltați pentru războiul chimic sunt derivați din insecticidele OP, dar sunt mult mai toxici. Aceștia sunt clasificați în mod obișnuit ca agenți G (sintetizați inițial în Germania) sau V („veninoși"). Agenții „G", cum ar fi tabun, sarin și soman, sunt volatili, absorbiți prin inhalare sau prin piele și se disipă rapid după utilizare. Agenții „V", cum ar fi VX, sunt otrăvuri de contact, cu excepția cazului în care sunt aerosolizați, și contaminează solul timp de săptămâni sau luni.

Toxicologia și gestionarea otrăvirii cu agenți nervoși și pesticide sunt similare.

Mecanismul de toxicitate

Compușii OP fosfonilează locul activ al acetilcolinesterazei (AChE), inactivând enzima și ducând la acumularea de acetilcoline (ACh) în sinapsele colinergice (Fig. 9.5). Hidroliza spontană a complexului OP-enzimă permite reactivarea enzimei. Cu toate acestea, pierderea unui grup chimic din complexul OP-enzimă împiedică reactivarea ulterioară a enzimei, un proces numit „îmbătrânire". După ce a avut loc îmbătrânirea, o nouă enzimă trebuie sintetizată înainte ca funcția să poată fi restabilită. Rata de îmbătrânire este un determinant important al toxicității și este mai rapidă cu compușii dimetilici (3,7 ore) decât cu dietil (31 ore), și mai ales rapidă după expunerea la agenții nervoși (soman în special), care provoacă îmbătrânirea în câteva minute.

Caracteristici clinice și management

Otrăvirea cu OP provoacă o fază colinergică acută, care poate fi urmată ocazional de sindromul intermediar sau polineuropatia întârziată indusă de organofosforici (OPIDN). Debutul, severitatea și durata otrăvirii depind de calea de expunere și de agentul implicat. Caracteristicile colinergice pot fi prelungite pe mai multe săptămâni cu unii agenți liposolubili.

Sindrom colinergic acut

Sindromul colinergic acut debutează de obicei în câteva minute de la expunere. Pot fi prezente caracteristici nicotinice sau muscarinici (Caseta 9.14). Vărsăturile și diareea

abundentă sunt tipice după ingestia orală. Bronhoconstricția, bronhoreea și salivația pot cauza compromisuri respiratorii severe. Mioza este caracteristică și prezența fasciculațiilor musculare sugerează puternic diagnosticul, deși această caracteristică este adesea absentă, chiar și în intoxicațiile grave. Ulterior, pacientul poate dezvolta paralizie generalizată flască care poate afecta mușchii respiratori și oculari și poate duce la insuficiență respiratorie. Ataxie, comă și convulsii pot

Fig. 9.5 Mecanismul de toxicitate al compușilor organofosforici și tratamentul cu oximă.

9.14 Caracteristici colinergice în otrăvire*

apar. În otrăvirea severă, pot apărea anomalii de repolarizare cardiacă și torsada vârfurilor. Alte complicații precoce ale intoxicației cu OP includ caracteristici extrapiramidale, pancreatită, disfuncție hepatică și pirexie.

management

Căile respiratorii trebuie curățate de secreții excesive, trebuie evaluate respirația și circulația, administrarea de oxigen cu flux ridicat și accesul intravenos trebuie obținut. În cazul contaminării externe, trebuie prevenită expunerea ulterioară, îmbrăcămintea contaminată și lentilele de contact îndepărtate, pielea spălată cu apă și săpun și ochii irigați. Lavajul gastric sau cărbunele activat pot fi luate în considerare dacă pacientul se prezintă în decurs de 1 oră de la ingestie. Convulsiile trebuie tratate așa cum este descris în Caseta 9.10 (p. 211). ECG, saturația de oxigen, gazele din sânge, temperatura, ureea și electroliții, amilaza și glucoza trebuie monitorizate îndeaproape.

Utilizarea timpurie a unor doze suficiente de atropină poate salva viața la pacienții cu toxicitate severă. Atropina inversează bronhospasmul, bronhoreea, bradicardia și hipotensiunea indusă de ACh. Când diagnosticul este incert, o creștere marcată a frecvenței cardiace asociată cu înroșirea pielii după o doză intravenoasă de 1 mg face improbabilă otrăvirea cu OP. În intoxicațiile cu OP, atropina trebuie administrată în doze de 0,6-2 mg IV, repetate la fiecare 10-25 minute până când secrețiile sunt controlate, pielea este uscată și există o tahicardie sinusală. Pot fi necesare doze mari, dar dozele excesive pot provoca efecte anticolinergice (vezi Caseta 9.11, p. 213).

La pacienții care necesită atropină, o oximă, cum ar fi clorura de pralidoximă (sau obidoxima), dacă este disponibilă, trebuie, de asemenea, administrată, deoarece aceasta poate inversa sau preveni slăbiciunea musculară, convulsiile sau coma, mai ales dacă este

administrată rapid după expunere. Doza de pralidoximă pentru un adult este de 2 g IV timp de 4 minute, repetată de 4-6 ori pe zi. Oximele funcționează prin reactivarea AChE care nu a suferit „îmbătrânire” și, prin urmare, sunt mai puțin eficiente cu compușii dimetilici și agenții nervoși, în special soman. Oximele pot provoca hipotensiune arterială, mai ales dacă sunt administrate rapid.

Suportul de ventilație trebuie instituit înainte ca pacientul să dezvolte insuficiență respiratorie (p. 193). Benzodiazepinele pot fi utilizate pentru a reduce agitația și fasciculațiile, tratarea convulsiilor și sedarea pacienților în timpul ventilației mecanice.

Expunerea este confirmată prin măsurarea activității colinesterazei plasmatice (butirilcolinesterazei) sau a celulelor roșii din sânge. Acestea se corelează slab cu severitatea caracteristicilor clinice, deși valorile sunt de obicei mai mici de 10% în intoxicațiile severe, 20-50% în intoxicațiile moderate și > 50% în intoxicațiile subclinice.

Faza colinergică acută durează de obicei 48-72 de ore, majoritatea pacienților necesitând suport și monitorizare cardiorespiratorie intensive.

Sindromul intermediar

Aproximativ 20% dintre pacienții cu otrăvire OP dezvoltă slăbiciune care se extinde rapid de la mușchii oculari la cei ai capului și gâtului, membrelor proximale și mușchii respirației, ducând la insuficiență ventilatorie. Acest „sindrom intermediar” (IMS) se dezvoltă în general destul de rapid între 1 și 4 zile după expunere, adesea după rezolvarea sindromului colinergic acut și poate dura 2-3 săptămâni. Nu există un tratament specific, dar dacă este necesar ar trebui să se acorde îngrijiri de susținere, inclusiv întreținerea căilor respiratorii și a ventilației.

Polineuropatie întârziată indusă de organofosfați

Polineuropatia întârziată indusă de organofosfați (OPIDN) este o complicație rară care apare de obicei la 2-3 săptămâni după expunerea acută. Este o polineuropatie mixtă senzorială/motorie, care afectează în special neuronii mielinizați lungi și pare să rezulte din inhibarea altor enzime decât AChE. Este o caracteristică a otrăvirii cu unele OP, cum ar fi triclorocrezilfosfat, dar este mai puțin frecventă cu agenții nervoși. Caracteristicile clinice precoce sunt crampele musculare urmate de amorțeală și parestezii, care determină paralizia flască a membrelor inferioare și, ulterior, a membrelor superioare. Paralizia membrelor inferioare este asociată cu căderea piciorului și un mers cu pași mari, progresând spre paraplegie. Paralizia brațelor duce la căderea încheieturii mâinii. Pierderea senzorială poate fi, de asemenea, prezentă, dar este variabilă. Inițial, reflexele tendinoase sunt reduse sau pierdute, dar mai târziu se poate dezvolta o ușoară spasticitate.

Nu există o terapie specifică pentru OPIDN. Fizioterapia regulată poate limita deformarea cauzată de pierderea musculară. Recuperarea este adesea incompletă și poate fi limitată la mâini și picioare, deși poate apărea o recuperare funcțională substanțială după 1-2 ani, în special la pacienții mai tineri.

Insecticide carbamate

Insecticidele carbamat, cum ar fi aldicarb, carbofuranul și metomilul inhibă o serie de esteraze tisulare, inclusiv AChE. Mecanismul de acțiune, caracteristicile clinice și managementul sunt similare cu cele ale compușilor OP. Cu toate acestea, caracteristicile clinice tind să fie mai puțin severe și de durată mai scurtă, deoarece complexul carbamat-AChE se disociază rapid, cu un timp de înjumătățire de 30-40 de minute, și nu suferă îmbătrânire. De asemenea, carbamații pătrund slab în SNC. OPIDN și IMS nu sunt caracteristici comune ale intoxicației cu carbamat. Pancreatita a fost raportată ca o consecință și au avut loc decese.

Atropina poate fi administrată intravenos în doze mici frecvente (0,6-2,0 mg IV pentru un adult) până când apar semne de atropinizare. Diazepamul poate fi utilizat pentru a calma anxietatea. Utilizarea oximelor este inutilă.

Metanol și etilenglicol

Etilenglicolul (1,2-etandiol) se găsește în antigel, lichide de frână și, în concentrații mai mici, în spălarea parbrizului. Metanolul este prezent în unele produse antigel și în solvenți industriali disponibili comercial și în concentrații scăzute în unele spălări de ecrane și alcool metilat. Poate fi, de asemenea, un adulterant al alcoolului produs ilegal. Ambele sunt absorbite rapid după ingerare. Deși metanolul și etilenglicolul nu au o toxicitate intrinsecă ridicată, ele sunt transformate prin alcool dehidrogenază în metaboliți toxici care sunt în mare măsură responsabili pentru efectele lor clinice (Fig. 9.6).

Caracteristici clinice

Caracteristicile timpurii fie cu metanol, fie cu etilenglicol includ ataxie, somnolență, disartrie și nistagmus, adesea asociate cu vărsături. Pe măsură ce se formează metaboliții toxici, se pot dezvolta acidoză metabolică, tahipnee, comă și convulsii.

Efectele toxice ale etilenglicolului includ oftalmoplegia, paralizia nervilor cranieni, hiporeflexia și mioclonia. Durerea renală și necroza tubulară acută apar din cauza precipitării oxalatului de calciu în rinichi. Hipocalcemia, hipomagnezemia și hiperkaliemia sunt frecvente.

Caracteristicile intoxicației cu metanol includ dureri de cap, confuzie și vertij. Se dezvoltă deficiența vizuală și fotofobia, asociate cu discul optic și edem retinian și afectarea reflexelor pupilei. Orbirea poate fi permanentă, deși o oarecare recuperare poate avea loc în câteva luni. Au fost, de asemenea, raportate pancreatită și funcție hepatică anormală.

management

Ureea, electroliții, clorura, bicarbonatul, glucoza, calciul, magneziul, albumina și osmolaritatea plasmatică și gazele din sângele arterial trebuie măsurate în toate

Fig. 9.6 Metabolismul metanolului și etilenglicolului.

pacienți cu suspiciune de toxicitate pentru metanol sau etilenglicol. Ar trebui calculate golurile osmolale și anionice (vezi Caseta 9.5, p. 209). Inițial, otrăvirea este asociată cu un decalaj osmolar crescut, dar pe măsură ce sunt produși metaboliți toxici, se va dezvolta un decalaj anionic crescut asociat cu acidoza metabolică. Diagnosticul poate fi confirmat prin măsurarea concentrațiilor de etilen glicol sau metanol, dar testele nu sunt disponibile pe scară largă.

Un antidot, fie etanol, fie fomepizol, trebuie administrat tuturor pacienților cu expunere semnificativă suspectată, în așteptarea rezultatelor investigațiilor de laborator. Acestea blochează alcool-dehidrogenaza și întârzie formarea metaboliților toxici până când medicamentul părinte este eliminat prin urină sau prin dializă. Antidotul trebuie continuat până când concentrațiile de etilen glicol sau metanol sunt nedetectabile. Acidoza metabolică trebuie corectată cu bicarbonat de sodiu (de exemplu, 250 ml soluție 1,26%, repetat după caz). Convulsiile trebuie tratate cu benzodiazepină intravenoasă. În otrăvirea cu etilenglicol, hipocalcemia trebuie corectată numai dacă există caracteristici ECG severe sau apar convulsii, deoarece aceasta poate crește formarea de cristale de oxalat de calciu.

Hemodializa sau hemodiafiltrarea trebuie utilizate în intoxicațiile severe, mai ales dacă este prezentă insuficiență renală sau există pierderi vizuale în contextul intoxicației cu metanol. Ar trebui continuată până când caracteristicile toxice acute nu mai sunt prezente și concentrațiile de etilenglicol sau metanol nu mai sunt detectabile.

Fosfură de aluminiu și zinc

Aceste rodenticide și fumiganți sunt un mijloc comun de auto-otrăvire în nordul Indiei. Rata mortalității pentru ingestia de fosfură de aluminiu a fost estimată la 60%; Ingestia de fosfură de zinc pare mai puţin toxică, la aproximativ 2%. Când sunt ingerați, ambii compuși reacţionează cu acidul gastric pentru a forma fosfină, un puternic toxic pulmonar și gastrointestinal. Caracteristicile clinice includ tulburări gastro-intestinale severe, senzație de apăsare în piept, tuse și dificultăți de aer care progresează spre SDRA și insuficiență respiratorie, tremor, parestezii, convulsii, comă, tahicardie, acidoză metabolică, tulburări electrolitice, hipoglicemie, miocardită, insuficiență hepatică și renală și leucopenie. Doar câteva comprimate pot fi fatale.

Detectarea fosfinei în aerul expirat sau în aspirația stomacală folosind fie o bandă impregnată cu nitrat de argint, fie un tub detector specific de fosfină este diagnostică, dar cromatografia în gaze oferă cel mai sensibil indicator. Tratamentul este de susținere și direcţionat spre corectarea anomaliilor electrolitice și tratarea complicațiilor; nu există un

antidot specific. Lavajul gastric precoce este uneori folosit, adesea cu ulei vegetal pentru a reduce eliberarea de fosfină toxică, dar beneficiul este incert.

INTOXICAȚII ȘI BOLĂRI DE MEDIU

Arsenismul

Expunerea cronică la arsen din apa potabilă a fost raportată în multe țări, în special în India,

Caracteristicile clinice ale intoxicației cronice cu arsen

Tractul gastrointestinal

Anorexie, vărsături, scădere în greutate, diaree, salivație crescută, gust metalic

Neurologic

Neuropatie periferică (senzorială și motorie) cu pierdere musculară și fasciculație, ataxie

Piele

Hiperpigmentare, keratoză palmară și plantară, alopecie, epitelioame multiple, linii Mee (linii albe transversale pe unghiile degetelor)

Ochi

Conjunctivită, necroză și ulcerații corneene

măduvă osoasă

Anemia aplastică

Alte

Febră de grad scăzut, vasospasm și cangrenă, icter, hepatomegalie, splenomegalie

Risc crescut de malignitate

Plămân, ficat, vezică urinară, rinichi, laringe și sistemul limfoid

Bangladesh, Nepal, Thailanda, Taiwan, China, Mexic și America de Sud, unde o mare parte din apa potabilă (apa subterană) are un conținut ridicat de arsenic, punând în pericol grupuri mari de populație. Valoarea orientativă a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) pentru conținutul de arsenic din apa de puț este de 10 pg/L.

Efectele asupra sănătății asociate cu expunerea cronică la arsenic din apa potabilă sunt prezentate în Caseta 9.15. La persoanele expuse, concentrații mari de arsen sunt prezente în oase, păr și unghii. Tratamentele specifice nu sunt de nici un beneficiu în toxicitatea cronică

a arsenicului și recuperarea din neuropatia periferică nu poate fi niciodată completă. Accentul trebuie pus pe prevenirea expunerii la arsenic în apa de băut.

fluoroza

Otrăvirea cu fluor poate rezulta fie din expunerea la cantități excesive de fluor (> 10 ppm) în apa de băut, fie din expunerea industrială la praful de fluor și consumul de ceaiuri de cărămidă. Caracteristicile clinice includ colorarea galbenă și găurirea dinților permanenți, osteoscleroza, calcificarea țesuturilor moi, deformări (de exemplu cifoza) și anchiloza articulară. Modificările în oasele cuștii toracice pot duce la rigiditate care provoacă dispnee la efort. Dozele foarte mari de fluor pot provoca dureri abdominale, greață, vărsături, convulsii și spasme musculare. La copiii cu deficit de calciu, efectele toxice ale fluorului se manifestă chiar și la expuneri marginal ridicate la fluor.

În zonele endemice, precum Iordania, Turcia, Chile, India, Bangladesh, China și Tibet, fluoroza este o problemă majoră de sănătate publică. Impactul maxim este observat în comunitățile angajate în activități agricole sau industriale solicitante din punct de vedere fizic. Fluoroza dentară este endemică în Africa de Est și în unele țări din Africa de Vest.

SUBSTANȚE LUAT ȘI MĂR UZ ÎN SUPRDOZARE

Casetele 9.16 și, respectiv, 9.17 oferă o privire de ansamblu asupra caracteristicilor clinice și managementului unor substanțe care sunt mai rar întâlnite în supradozaj.

9.16 Caracteristici clinice asociate cu substanțele luate mai rar în caz de supradozaj

Managementul specific al intoxicațiilor cu substanțe luate mai rar în caz de supradozaj

Anticonvulsivante

Carbamazepină, fenitoină

Cărbune activat cu doze multiple (carbamazepină)

Valproat de sodiu

Hemodializa pentru intoxicații severe

Izoniazidă

Cărbune activ

IV piridoxină

Teofilina

Cărbune activat cu doze multiple

Corozivi și înălbitor

Lavajul gastric și substanțele chimice neutralizante sunt contraindicate

Radiografia toracică pentru a exclude perforația

Luați în considerare endoscopie precoce sau studii cu Gastrografin pentru a evalua amploarea leziunilor și necesitatea intervenției chirurgicale

Duce

Preveniți expunerea ulterioară

Măsurați concentrația de plumb din sânge, hemoleucograma și
filmul de sânge, ureea și electroliții, testele funcției hepatice și calciu

Radiografia abdominală la copii pentru a detecta pica

Radiografia osoasă pentru „linii de plumb"

Terapie de chelare cu dimercaprol, DMSA, DMPS sau edetat de sodiu și calciu pentru otrăviri severe (mai ales la copii)

Distilate de petrol, alcool alb, kerosen

Lavajul gastric este contraindicat

Cărbune activ ineficient

Oxigen și bronhodilatatoare nebulizate

Radiografia toracică pentru a evalua efectele pulmonare

Paraquat

Screen de urină pentru paraquat

Cărbune activat cu doze multiple

Verificați concentrația de paraquat din sânge și comparați cu curba de supraviețuire pentru prognostic

Organocloruri

Cărbune activat (cu aspirație nazogastrică pentru preparate lichide) în decurs de 1 oră de la ingestie

Monitorizare cardiacă

Insecticide piretroide

Îngrijire simptomatică și de susținere

Spălarea pielii contaminate agravează iritația

Rodenticide anticoagulante și warfarină

Monitorizați INR/timpul de protrombină

Vitamina K1 prin injectare IV lentă în cazul coagulopatiei

Plasmă proaspătă congelată sau factori specifici de coagulare pentru sângerare

(DMPS = 2,3-dimercapto-1-propan sulfonat; DMSA = acid 2,3-dimercaptosuccinic)

INVENIMARE

Otrăvirea are loc atunci când un animal veninos injectează suficient venin printr-o mușcătură sau o înțepătură într-o pradă sau într-un prădător perceput pentru a provoca efecte locale și/sau sistemice dăunătoare. Animalele veninoase își folosesc în general veninul pentru a dobândi și, în unele cazuri, pentru a predigera prada, utilizarea defensivă fiind o funcție secundară. Întâlnirile accidentale între animale veninoase și oameni sunt frecvente, în special în zonele tropicale rurale, unde milioane de cazuri de mușcături și înțepături veninoase apar anual. La nivel global, un număr tot mai mare de animale veninoase exotice sunt ținute în mod privat, astfel încât cazurile de otrăvire se pot prezenta spitalelor în care medicii au cunoștințe insuficiente pentru a gestiona prezentări potențial complexe. Medicii de pretutindeni ar trebui, astfel, să fie conștienți de principiile de bază ale managementului envenimării și despre cum să caute sprijin de specialitate.

Venin

Veninul este un amestec complex de componente diverse, adesea cu mai multe toxine separate care pot provoca efecte adverse la oameni și fiecare dintre ele poate avea efecte multiple (caseta 9.18). Veninul este produs la un cost metabolic considerabil, deci este utilizat cu moderație; astfel, doar unele mușcături/înțepături ale animalelor veninoase au ca rezultat o otrăvire semnificativă, restul fiind „mușcături uscate”. Conceptul de mușcături uscate este important în înțelegerea abordărilor de management.

Animale veninoase

Există multe grupuri de animale care conțin specii veninoase (caseta 9.19). Estimările epidemiologice prezentate reflectă importanța șerpilor și scorpionilor ca cauze ale ovnimării severe sau letale. Înțepăturile de insecte sociale de la albine și viespi pot provoca, de asemenea, anafilaxie letală. Alte animale veninoase pot veni în mod obișnuit oamenii, dar provoacă în mare parte efecte neletale. Câțiva ovină rareori pe oameni, dar au un potențial ridicat de otrăvire severă sau letală. Acestea includ meduze cutie, scoici de conuri, caracatiță cu inele albastre, căpușe paralizante și păianjeni din pâlnii australieni. În cadrul oricărui

grup dat, în special șerpii, poate exista o gamă largă de prezentări clinice. Unele sunt descrise aici, dar pentru o discuție mai detaliată a tipurilor de

animale veninoase, veninurile lor și efectele asupra oamenilor vezi www.toxinology.com.

Efecte clinice

Cu excepția mușcăturilor uscate, unde nu apar efecte semnificative, mușcăturile/înțepăturile veninoase pot avea trei clase largi de efecte.

Efecte locale

Acestea variază de la banale la severe (Caseta 9.20). Pot exista efecte locale minime sau inexistente cu unele mușcături de șarpe (nici măcar durere), totuși o intoxicare sistemică letală poate fi încă prezentă. Pentru alte specii, efectele locale predomină asupra celor sistemice, iar pentru unele specii precum șerpii, ambele sunt importante.

Efecte sistemice generale

Prin definiție, acestea sunt nespecifice (a se vedea caseta 9.20). Șocul este o complicație importantă a invenimării locale majore de către unele specii de șerpi și, dacă este tratat inadecvat, se poate dovedi letal, în special la copii.

Efecte sistemice specifice

Acestea sunt importante atât în diagnostic, cât și în tratament.

Paralizia flască neurotoxică se poate dezvolta foarte rapid, progresând de la o slăbiciune ușoară la paralizie respiratorie completă în mai puțin de 30 de minute (mușcătură de caracatiță cu inele albastre, înțepătură de coajă de con) sau se poate dezvolta mult mai lent, în decurs de ore (unii șerpi) până la zile (căpușă de paralizie). Pentru șerpii neurotoxici, nervii cranieni sunt de obicei implicați primii, ptoza fiind un semn inițial comun (Fig. 9.7). De aici, paralizia se poate extinde la nivelul membrelor, cu slăbiciune și pierderea reflexelor tendinoase profunde, apoi paralizie respiratorie.

Neurotoxinele excitatoare provoacă o „furtună autonomă", cu transpirație abundentă, efecte cardiace variabile și insuficiență cardiacă, uneori cu edem pulmonar (în special mușcătura de păianjen din pâlnie australiană, unii scorpioni precum scorpionul roșu indian). Acest tip de otrăvire poate fi rapid fatal (mulți scorpioni, păianjeni din pâlnie) sau poate provoca simptome supărătoare, dar constituie un risc mai mic de moarte (păianjeni văduvi, păianjeni banane).

9.20 Efecte locale și sistemice ale otrăvirii

Fig. 9.7 Ptoza în urma envenimenării cu neurotoxine.

Miotoxicitatea poate fi inițial silențioasă, apoi se prezintă cu dureri musculare generalizate, sensibilitate, mioglobinurie și creșteri uriașe ale creatinkinazei serice (CK). Insuficiența renală secundară poate precipita cardiotoxicitate hiperkaliemică potențial letală.

Cardiotoxicitatea este adesea secundară, dar simptomele și semnele sunt nespecifice în majoritatea cazurilor.

Toxinele din sistemul hemostazei provoacă o varietate de efecte, în funcție de tipul de toxină, iar caracteristicile specifice pot fi diagnostice. Coagulopatia se poate prezenta sub formă de vânătăi și sângerări de la locul mușcăturii, gingiilor și zonelor intravenoase. Intervențiile chirurgicale sunt de mare risc în astfel de cazuri. Alte veninuri provoacă tromboză, prezentându-se de obicei ca tromboză venoasă profundă (TVP), embolă pulmonară sau accident vascular cerebral (în special viperele din Caraibe/Martinica).

Leziunile renale în ovină sunt în mare parte secundare, deși unele specii, cum ar fi viperele lui Russell, pot provoca leziuni renale primare. Prezentarea este similară în ambele cazuri, cu modificări ale debitului de urină (poliurie, oligurie sau anurie) sau creșteri ale creatininei și ureei. În cazurile cu hemoliză intravasculară, este probabilă afectarea renală secundară. Efectele clinice ale animalelor specifice în diferite regiuni ale lumii sunt prezentate în casetele 9.21-9.23.

management

Este important să se stabilească un diagnostic precis și gradul de risc, astfel încât cazurile grave și potențial letale să fie identificate rapid și gestionate cu prioritate. Cu îngrijire corectă, chiar și cazurile severe sunt tratabile, dar întârzierile în inițierea unui tratament eficient pot compromite grav rezultatul. Așadar, ar trebui solicitat sfatul unui expert cât mai curând posibil.

Prim ajutor

Primul ajutor prespitalicesc (caseta 9.24) poate fi esențial în ovenirea majoră. Depinde de tipul de otrăvire, dar principiile cheie sunt:

susține sistemele vitale

întârzie sau împiedică declanșarea otrăvirii

evitați „tratamentele” dăunătoare, cum ar fi șocul electric, tăierea și sugerea, garourile și crioterapia în mușcătura de șarpe.

Multe decese care pot fi prevenite apar înainte de transferul la spital atunci când se administrează resuscitare cardiorespiratorie ineficientă pacienților cu paralizie respiratorie

sau stop/insuficiență cardiacă, care pot apărea fie din cauza veninării primare, fie din cauza unei reacții anafilactice (p. 91).

9.21 Animale veninoase importante din Asia

Diagnostic

Otrăvirea este de obicei evidentă, dar poate să nu fie în unele ocazii. Oamenii pot fi mușcați sau înțepați de un organism nevăzut sau pot să nu fie conștienți că a avut loc o mușcătură sau o înțepătură. În astfel de cazuri, pacientul poate prezenta o varietate de simptome, dar fără istoric de legătură care să indice învenirea. În consecință, envenimarea trebuie considerată ca un posibil diagnostic în cazurile de paralizie inexplicabilă, miotoxicitate, coagulopatie, nefrotoxicitate, cardiotoxicitate, edem pulmonar, necroză, colaps și convulsii.

Anamneza, examenele și rezultatele de laborator ajută la confirmarea sau excluderea diagnosticului de otrăvire și la determinarea extinderii acestuia. De asemenea, este important să obțineți o descriere a organismului, dacă este posibil. Mai multe mușcături sau înțepături sunt mai susceptibile de a provoca o invenimă majoră. Cereți simptome specifice și căutați semne specifice care ar putea indica tipul și amploarea învenimării (p. 207).

Testele specifice pentru venin sunt în prezent disponibile comercial numai pentru mușcătura de șarpe din Australia, dar este posibil să fie dezvoltate pentru mușcătura de șarpe în alte regiuni. Ele nu sunt disponibile pentru alte tipuri de otrăvire, unde concentrațiile de venin sunt scăzute. Pentru mușcătura de șarpe, un ecran pentru ovenimizare include hemoleucograma completă, screening de coagulare, uree și electroliți, creatinina, CK și ECG. Testele funcției pulmonare, oximetria periferică sau gazele sanguine arteriale pot fi indicate în cazurile cu insuficiență respiratorie potențială sau stabilită. În zonele fără acces la testele de laborator de rutină, timpul de coagulare a sângelui întreg (folosind o eprubetă din sticlă) este un test valoros pentru coagulopatie. Un derivat al acestuia, testul de coagulare a sângelui integral de 20 de minute este util (câțiva mililitri de sânge venos sunt plasați într-un vas de sticlă și verificați pentru coagulare la 20 de minute).

Dacă pacienții declară că au fost mușcați de o anumită specie, asigurați-vă că acest lucru este corect. Deținătorii privați ai animalelor veninoase ar putea să nu aibă exactitate

9.22 Animale veninoase importante din Americi și Australia

cunoașterea a ceea ce păstrează și identificarea greșită a unui șarpe, scorpion sau păianjen poate avea consecințe groaznice dacă este folosit un antivenin greșit.

Tratament

Intoxicarea este gestionată pe două niveluri, care trebuie livrate în tandem:

• managementul de susținere a sistemelor de organe afectate și a întregului pacient

• tratarea efectelor cu tratamente/antidoturi specifice (de obicei antivenin).

Pentru o mușcătură de șarpe de către o specie potențial letală, cum ar fi vipera lui Russell, pacientul ar putea avea efecte locale cu edem, vezicule, necroză și schimbări rezultate din lichide care provoacă șoc și, în același timp, au efecte sistemice cum ar fi vărsături insolubile, coagulopatie, paralizie și insuficiență renală secundară. Tratamentul specific cu antivenin va fi necesar pentru a inversa

9.23 Animale veninoase importante din Africa și Europa

9.24 Primul ajutor pentru otrăvire

coagulopatia și poate preveni agravarea paraliziei și reduce vărsăturile, dar nu va afecta în mare măsură afectarea locală a țesutului sau insuficiența renală sau șoc. Acesta din urmă va necesita terapie cu fluide intravenoase, eventual suport respirator, dializă renală și îngrijire locală a rănilor, eventual inclusiv antibiotice.

Fiecare animal va provoca un anumit model de ovină, necesitând un răspuns personalizat. Listarea tuturor acestora depășește domeniul de aplicare al acestui capitol (vezi Informații suplimentare de mai jos). Pulsul, tensiunea arterială, pulsoximetria și debitul de urină trebuie monitorizate în toate cazurile.

Antivenin

Acesta este cel mai important instrument în tratarea envenimării. Se face prin hiperimunizarea unui animal, de obicei caii, pentru a produce anticorpi împotriva veninului. Odată rafinate, acestea se leagă de toxinele veninoase și le fac inactive sau permit eliminarea lor rapidă. Antiveninul este disponibil numai pentru anumite animale veninoase și nu poate inversa toate tipurile de otrăvire. Cu câteva excepții, trebuie administrat intravenos, cu adrenalină (epinefrină) pregătită în caz de anafilaxie. Ar trebui să fie utilizat numai atunci când este clar indicat, iar indicațiile vor varia între animale. Este esențial ca antiveninul corect să fie utilizat în doza adecvată. Dozele variază foarte mult între antiveninuri; cele recomandate pentru antiveninurile nord-americane nu sunt aplicabile celor din altă parte. În unele situații (cum ar fi subcontinentul indian), pre-tratamentul cu adrenalină subcutanată poate reduce șansa de anafilaxie la antivenin.

Antiveninul poate inversa uneori paralizia neurotoxică post-sinaptică (neurotoxine asemănătoare a-bungarotoxinei), dar de obicei nu va inversa paralizia pre-sinaptică stabilită (neurotoxine asemănătoare Ş-bungarotoxinei), aşa că trebuie administrat înainte de apariţia paraliziei majore. Coagulopatia este cel mai bine inversată prin antivenin, dar chiar şi după ce tot veninul este neutralizat, poate exista o întârziere de câteva ore înainte ca coagularea normală să fie restabilită. Nu trebuie administrat mai mult antivenin, deoarece coagulopatia nu a reuşit să se normalizeze complet în primele 1-3 ore (cu excepţia unor circumstanţe foarte particulare). Trombocitopenia poate persista zile întregi, în ciuda antiveninului. Rolul antiveninului în inversarea miolizei stabilite şi a insuficienţei renale este incert. Antiveninul poate ajuta la limitarea efectelor/răziunilor locale ale ţesuturilor la nivelul membrului muşcat, dar acest lucru este destul de variabil şi depinde de timp. Intoxicarea neuroexcitatoare poate răspunde foarte bine la antivenin (muşcături de păianjen din pâlnie din Australia; înţepături de scorpioni mexicani, sud-americani, indieni), dar există controverse cu privire la eficacitatea antiveninului pentru unele specii (unii scorpioni din Africa de Nord şi Orientul Mijlociu). Rolul antiveninului în limitarea efectelor veninului local, inclusiv necroza, este, de asemenea, controversat; este cel mai probabil să fie eficient atunci când este administrat devreme.

Toţi pacienţii cărora li se administrează antivenin sunt expuşi riscului de reacţii adverse atât precoce, cât şi tardive, inclusiv anafilaxie (precoce; nu întotdeauna legată de IgE) şi boală serică (târzie).

Alte tratamente

Anticolinesterazele sunt utilizate ca tratament adjuvant pentru paralizia post-sinaptică.

Prazosin (un antagonist al receptorilor a-adrenergici) este utilizat în gestionarea hipertensiunii arteriale sau a edemului pulmonar în cardiotoxicitatea înţepăturilor de scorpion, în special pentru înţepăturile de scorpion roşu indian, deşi antiveninul este acum tratamentul preferat.

Antibioticele nu sunt necesare în mod obişnuit pentru majoritatea muşcăturilor/înţepăturilor, deşi câteva animale provoacă în mod regulat infecţii/abcese semnificative ale rănilor, cum ar fi unele vipere şi raie din America de Sud. Tetanusul este un risc în unele muşcături sau înţepături, cum ar fi muşcătura de şarpe, dar toxoidul intramuscular nu trebuie administrat până când orice coagulopatie este inversată.

Ventilaţia mecanică (p. 194) este vitală pentru paralizia respiratorie stabilită, care nu se va inversa cu antivenin şi poate fi necesară pentru perioade prelungite - până la câteva luni în unele cazuri.

Urmare

Cazurile cu o intoxicare semnificativă şi cele care primesc antivenin ar trebui să fie urmărite pentru a se asigura că orice complicaţie s-a rezolvat şi pentru a identifica orice invenizare întârziată.

Informații suplimentare și mulțumiri

Cărți și articole de jurnal

Meier J, White J. Manual de toxicologie clinică a veninurilor și otrăvurilor animale. Boca Raton: CRC; 1995.

Thomas SH, Watson ID, în numele Serviciului Național de Informare a Otrăvurilor și al Asociației Biochimiștilor Clinici. Analize de laborator pentru pacienții otrăviți. Analele de biochimie clinică 2002; 39:328-339.

White J. Snakebite and spiderbite: ghiduri de management pentru Australia de Sud; 2007.

Biroul Regional al OMS pentru Africa. Orientări pentru prevenirea și gestionarea clinică a mușcăturii de șarpe în Africa; 2010.

CINE-SEARO. Orientări pentru gestionarea mușcăturilor de șarpe (pentru Asia de Sud); 2010.

Ultimele trei documente pot fi accesate prin www.

toxinology.org/Links.htm.

Site-uri web

http://curriculum.toxicology.wikispaces.net/ Acces gratuit la materiale educaționale legate de otrăvire.

www.toxbase.org Toxbase, baza de date de toxicologie clinică a Serviciului Național de Informare a Otrăvurilor din Marea Britanie. Gratuit pentru profesioniștii din domeniul sănătății din Marea Britanie, dar este necesară înregistrarea. Acces pentru utilizatori din străinătate prin aranjament special.

www.toxinology.com Spitalul pentru femei și copii

Departamentul de Toxinologie Adelaide.

www.toxnet.nlm.nih.gov Toxnet a Bibliotecii Naționale de Medicină din SUA: o bancă de date privind substanțele periculoase, inclusiv Toxline pentru referințe la literatura despre medicamente și alte substanțe chimice.

www.who.int/gho/phe/chemical safety/posons centres/ en/ Directorul mondial al centrelor de otrăvire deținut de OMS, inclusiv harta interactivă și detalii de contact.

Mulțumiri de cifre

Pagina 206 inserții (Auto-tăiere) Douglas G, Nicol F, Robertson

C. Examenul clinic al lui Macleod. a 11-a edn. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2005 (p. 48, Fig. 2.16); drepturi de autor Elsevier. (Arsuri chimice) www.firewiki.net. (Urme de ac) www.deep6inc.com. (Pupilul punctual) http:// drugrecognition.com/images. (Conjunctivă injectată) http://knol.google.com.

MC Sharpe
SM Lawrie

Psihiatrie medicală

10

Tulburările psihice au fost considerate în mod tradițional mai degrabă „mental” decât „fizice”. Acest lucru se datorează faptului că se manifestă cu funcționare dezordonată în domeniile emoției, percepției, gândirii și memoriei și/sau nu au avut o bază biologică clar

stabilită. Cu toate acestea, pe măsură ce cercetările identifică anomalii ale creierului într-un număr tot mai mare de tulburări psihice și un rol important pentru factorii psihologici și comportamentali în multe boli medicale, o distincţie clară între bolile mentale și cele fizice a devenit din ce în ce mai discutabilă. Prin urmare, ne referim la tulburările psihiatrice pur și simplu pentru a însemna acele afecţiuni considerate în mod tradiţional drept provincia psihiatriei.

EPIDEMIOLOGIA TULBURĂRILOR PSIHIATRICE

Tulburările psihice sunt printre cele mai frecvente dintre toate bolile umane. Frecvenţa relativă a fiecăruia variază în funcţie de setare (caseta 10.2). În populaţia generală, depresia, tulburările de anxietate și tulburările de adaptare sunt cele mai frecvente (10%), iar psihoza este rară (1-2%); în secţiile medicale de acută ale spitalelor generale sunt predominante tulburări organice precum delirul (20-30%); în serviciile de psihiatrie generale de specialitate, psihozele sunt cele mai frecvente tulburări.

CLASIFICAREA TULBURĂRILOR PSIHIATRICE

Există două clasificări principale ale tulburărilor psihice în uz curent:

Manualul de Diagnostic și Statistic al Asociaţiei Americane de Psihiatrie (ediţia a 4-a) sau DSM-IV

Clasificarea Internaţională a Bolilor a Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (ediţia a 10-a), cunoscută sub numele de ICD-10.

Cele două sisteme sunt similare; aici folosim clasificarea ICD-10 (Caseta 10.1).

ETIOLOGIA TULBURĂRILOR PSIHIATRICE

Etiologia tulburărilor psihice este multifactorială, cu o combinaţie de cauze biologice, psihologice și sociale. Fiecare dintre acești factori poate juca un rol în predispunerea, precipitarea sau perpetuarea tulburării (Caseta 10.3).

Factori biologici

Genetic

Factorii genetici joacă un rol predispozant în multe tulburări psihiatrice, inclusiv schizofrenia și bipolar

Predispozitiv

Creșterea susceptibilității la tulburări psihice

Stabilit în uter sau în copilărie

Acționează pe toată durata vieții pacientului (de exemplu, factori genetici, defecte congenitale, tulburări ale familiei, boli fizice cronice)

Precipitând

Declanșează un episod de boală

Determinați momentul de debut (de exemplu, evenimente stresante de viață, boală fizică acută)

Perpetuarea

• Întârzie recuperarea după boală (de exemplu, lipsa sprijinului social, boli fizice cronice) ca în evitarea persistentă a situației de temut în fobii.

Factori sociali si de mediu

Izolare socială

Lipsa unei relații apropiate, de încredere, predispune la unele tulburări psihice precum depresia. Sprijinul social redus care rezultă din apariția unei tulburări psihiatrice poate, de asemenea, să acționeze pentru a o perpetua.

Factori de stres

Factorii de stres social și de mediu joacă adesea un rol important în precipitarea tulburărilor psihice la cei care sunt predispuși. De exemplu, traume în tulburarea de stres post-traumatic, pierderi (cum ar fi decesul) în depresie și evenimente percepute ca amenințătoare (cum ar fi potențiala pierdere a locului de muncă) în anxietate.

tulburare afectivă. Cu toate acestea, în timp ce unele tulburări, cum ar fi boala Huntington, se datorează mutațiilor într-o singură genă, contribuția genetică la majoritatea tulburărilor

psihiatrice este de natură poligenică și este mediată de efectele combinate ale mai multor variante genetice, fiecare cu efecte modeste și modulată de factorii de mediu.

Structura și funcția creierului

Structura creierului este extrem de normală în majoritatea tulburărilor psihice, deși pot fi observate anomalii în unele afecțiuni, cum ar fi atrofia generalizată în boala Alzheimer și ventriculi măriți cu o ușoară scădere a dimensiunii creierului în schizofrenie. Cu toate acestea, funcționarea creierului este modificată în mod obișnuit, de exemplu, cu modificări ale neurotransmițătorilor, cum ar fi dopamina, noradrenalina (norepinefrina) și 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) și diferențele de activitate ale unor zone specifice ale creierului, așa cum se observă la scanările funcționale ale creierului.

Factori psihologici și comportamentali

Mediul timpuriu

Adversitatea timpurie a copilăriei, cum ar fi privarea emoțională sau abuzul, predispune la tulburări psihiatrice, cum ar fi depresia și tulburările de alimentație la vârsta adultă.

Personalitate

Relația dintre personalitate și tulburarea psihiatrică poate fi dificil de evaluat deoarece dezvoltarea tulburării psihiatrice poate schimba personalitatea unui pacient. Cu toate acestea, unele tipuri de personalitate predispun individul să dezvolte tulburări psihiatrice; de exemplu, o personalitate depresivă crește riscul de depresie. O personalitate dezordonată poate, de asemenea, perpetua o tulburare psihiatrică odată ce aceasta este stabilită, ceea ce duce la un prognostic mai prost.

Comportament

Comportamentul unei persoane poate predispune la dezvoltarea unei tulburări (de exemplu, consumul excesiv de alcool care duce la dependență și o dietă până la anorexie) sau o poate perpetua,

DIAGNOSTICUL TULBURĂRILOR PSIHIATRICE

Evaluarea psihiatrică diferă de o evaluare medicală standard în următoarele moduri:

Se pune un accent mai mare pe istorie.

Include o examinare sistematică a gândirii, emoției și comportamentului pacientului (starea mentală).

De obicei, include intervievarea de rutină a unui informator (de obicei, o rudă sau un prieten care cunoaște pacientul), mai ales atunci când boala afectează capacitatea pacientului de a prezenta un istoric precis.

Datorită complexității sale mai mari, un istoric psihiatric complet (caseta 10.4) și o examinare detaliată a stării mentale (MSE) poate dura o oră sau mai mult. Cu toate acestea, o scurtă examinare a stării mentale, care durează de obicei nu mai mult de câteva minute (vezi mai jos), ar trebui să facă parte din evaluarea tuturor pacienților, nu doar a celor considerați a fi „psihiatrici".

Interviu psihiatric

Scopurile interviului sunt:

stabilirea unei relaţii terapeutice cu pacientul

deduceți simptomele, istoricul și informațiile de bază (vezi Caseta 10.4)

examinează starea psihică

oferi informații, reasigurări și sfaturi.

În timp ce unele aspecte ale stării mentale a pacientului pot fi observate în timpul anamnezei, ar trebui să fie întotdeauna făcute întrebări specifice pentru caracteristici importante.

Examinarea stării mentale

Aspectul și comportamentul general

Se notează orice anomalie de vigilență sau comportament motor, cum ar fi neliniștea sau întârzierea. Trebuie determinat nivelul de conștiință, mai ales în evaluarea posibilului delir.

Vorbire

Trebuie respectate viteza și fluența, inclusiv vorbirea lentă (întârziată) și dificultatea de a găsi cuvinte. „Presiunea vorbirii" descrie vorbirea rapidă care este dificil de întrerupt.

Cum să structurați un interviu psihiatric

Problemă de prezentare

Motivul trimiterii

De ce pacientul a fost îndrumat și de către cine

Prezentarea reclamațiilor

Pacientul trebuie să fie rugat să descrie principalele probleme pentru care este solicitat ajutor și ce dorește să facă medicul

Istoricul bolii prezente

Pacientul ar trebui să fie rugat să descrie cursul bolii de la momentul în care simptomele au fost observate pentru prima dată

Intervievatorul pune întrebări directe pentru a determina natura, durata și severitatea simptomelor și orice factori asociați

Fundal

Istoricul familiei

Descrierea părinților și a fraților și o evidență a oricărei boli mintale la rude

Istoricul personal

Istoricul nașterii, evenimente majore din copilărie, educație, istoric profesional, relație(e), căsătorie, copii, circumstanțe sociale actuale

Antecedente medicale și psihiatrice

Sănătate anterioară, accidente și operațiuni

Consumul de alcool, tutun și alte droguri

Pot fi necesare întrebări directe cu privire la antecedentele psihiatrice, deoarece aceasta nu poate fi oferită voluntar: „Ați fost vreodată tratat pentru depresie sau nervi?” sau 'Ai suferit vreodată o cădere nervoasă?'

Personalitatea anterioară

Tiparele de comportament și gândire care caracterizează o persoană, inclusiv relațiile sale cu alte persoane și reacțiile la stres

Cele mai utile informații pot fi obținute de la un informator care cunoaște bine pacientul de mulți ani

Starea de spirit

Acest lucru poate fi judecat după expresia feței, postură și mișcări. Pacienții trebuie, de asemenea, întrebați dacă se simt triști sau deprimați și dacă le lipsește capacitatea de a experimenta plăcere (anhedonie). Sunt anxioși, îngrijorați sau tensionați? Este starea de spirit crescută cu exces de energie și o nevoie redusă de somn, ca în manie?

Gânduri

Conținutul gândirii poate fi obținut prin întrebarea „Care sunt preocupările tale principale?” Gândirea este negativă, vinovat sau fără speranță, sugerând depresie? Există gânduri de autovătămare? Dacă da, ar trebui să se facă o anchetă cu privire la planuri. Este el sau ea excesiv de îngrijorat de multe lucruri, sugerând anxietate? Pacientul crede că el sau ea este deosebit de puternic, important sau talentat (gânduri grandioase), sugerând manie?

Forma de gândire poate fi, de asemenea, anormală. În schizofrenie, pacienții pot prezenta asocieri slăbite între idei, ceea ce face dificilă urmărirea șirul lor de gândire. Pot exista și anomalii ale posesiunii gândurilor, atunci când pacienții experimentează pătrunderea gândurilor străine în mintea lor sau transmiterea propriilor gânduri către alte persoane (p. 247).

Credințe anormale

O amăgire este o credință falsă, care nu este în concordanță cu mediul cultural al pacientului, care este susținută cu convingere în ciuda dovezilor contrare (p. 236).

Percepții anormale

Iluziile sunt percepții anormale ale stimulilor reali. Halucinațiile sunt percepții senzoriale care apar în absența stimulilor externi: de exemplu, auzirea vocilor când nu este nimeni prezent (p. 237).

Funcția cognitivă

Mini-Mental State Examination (MMSE) este un chestionar de screening util pentru a detecta tulburările cognitive. Un scor mai mic de 24 din 30 sugerează de obicei o afectare cognitivă. Examenul cognitiv Addenbrooke - revizuit (ACE-R) oferă o evaluare mai cuprinzătoare. O scurtă evaluare clinică este următoarea:

Memorie. Înregistrarea amintirilor este testată prin solicitarea pacientului să repete informații simple noi, cum ar fi un nume și o adresă, imediat după ce le-a auzit. Memoria de scurtă durată se evaluează cerându-i acestuia să o repete după un interval de 1-2 minute, timp în care atenția pacientului trebuie dirijată în altă parte. Memoria pe termen lung este evaluată prin măsurarea amintirii evenimentelor anterioare.

Concentrație. Serial 7s este un test în care pacientului i se cere să scadă 7 din 100 și apoi 7 din răspuns și așa mai departe.

Orientare. Acest lucru este evaluat întrebând pacientul despre locul - locația lui exactă; ora - ce zi, data, luna si anul este acum; si persoana

- detalii despre identitatea personală, cum ar fi numele, data nașterii, starea civilă și adresa.

Abilitatea intelectuală. Acest lucru poate fi evaluat din istoricul educațional și al realizărilor pacientului, dar poate fi evaluat și în timpul interviului din vorbirea pacientului, vocabularul și înțelegerea întrebărilor intervievatorului.

Rețineți că gradul de afectare cognitivă în delir fluctuează de obicei în timp și, în consecință, poate fi omis de o singură evaluare.

Înțelegerea proprie a pacienților asupra simptomelor lor („perspectivă")

Pacienții trebuie întrebați la ce cred că se datorează simptomelor lor și dacă merită tratament. Lipsa de înțelegere se referă la neacceptarea faptului că cineva este bolnav și/sau are nevoie de tratament și este caracteristică psihozei acute.

PREZENTAREA PROBLEMELOR ÎN BOALA PSIHIATRICĂ

Simptome de anxietate

Anxietatea poate fi tranzitorie, persistentă, episodică sau limitată la situații specifice. Simptomele anxietății sunt atât psihologice, cât și somatice (caseta 10.5). Diagnosticul diferenţial al anxietății este prezentat în Caseta 10.6. Cea mai mare parte a anxietății face parte dintr-o adaptare tranzitorie la evenimente stresante: tulburări de adaptare (p. 242). Alte forme mai persistente de anxietate sunt descrise în detaliu la pagina 242.

10.5 Simptome ale tulburării de anxietate

10.7 Simptome ale tulburărilor depresive

10.6 Diagnosticul diferenţial al anxietăţii

Răspuns normal la amenințare

Tulburare de adaptare

Tulburare de anxietate generalizată

Tulburare de panică

• Tulburare fobica

• Cauză organică (medicală).

Hipertiroidismul

Aritmii paroxistice

Feocromocitom

Sevraj de alcool și benzodiazepine Hipoglicemie

Epilepsia lobului temporal

Anxietatea poate fi ocazional o manifestare a unei afecțiuni medicale, cum ar fi tireotoxicoza (vezi Caseta 10.6).

Dispoziție deprimată

Tulburarea depresivă este frecventă, cu o prevalență de aproximativ 5% în populația generală. Depresia este de cel puțin două ori mai frecventă la bolnavii medicali. Este important să rețineți că depresia are atât simptome fizice, cât și psihice (Caseta 10.7). Diagnosticul depresiei la bolnavii medicali, care pot avea simptome fizice de boală, se bazează pe detectarea simptomelor psihologice de bază ale stării de spirit scăzute și anhedonie.

Diagnostic diferențial

Tulburarea depresivă trebuie diferențiată de o tulburare de adaptare cu dispoziție depresivă (p. 242). Tulburările de adaptare sunt reacții frecvente, autolimitante, la adversitate, inclusiv la boli fizice, care sunt trecătoare și necesită doar sprijin general. Tulburările depresive (p. 243) se caracterizează printr-o tulburare mai severă și persistentă a dispoziției și necesită un tratament specific. În unele cazuri, depresia poate apărea ca rezultat al efectului direct al unei afecțiuni medicale sau al tratamentului acesteia asupra creierului, când este denumită „tulburare organică a dispoziției" (Caseta 10.8).

Sinucidere

Depresia este factorul de risc major pentru sinucidere. Alți factori de risc sunt prezentați în Caseta 10.9. Când se suspectează depresia, trebuie să se facă întotdeauna o investigație plină de tact în gânduri și planuri suicidare. A întreba despre sinucidere nu

10.8 Tulburări organice ale dispoziției*

10.9 Factori de risc pentru sinucidere

Boli psihiatrice (boală depresivă, schizofrenie)

Vârsta mai înaintată

Sexul masculin

Trăind singur

Șomaj

Deces recent, divorț sau separare

Boală fizică cronică

Abuzul de droguri sau alcool

Notă de sinucidere scrisă

• Istoricul încercărilor anterioare (mai ales dacă a fost folosită o metodă violentă)

crește riscul ca acesta să apară, în timp ce eșecul de a investiga neagă oportunitatea de a o preveni.

Dispoziție exaltată

Euforia, sau euforia, este inversul depresiei și este caracteristică maniei. Se poate manifesta prin jovialitate infecțioasă, activitate excesivă, lipsă de somn și apetit, optimism nejustificat, exces de vorbăreț, iritabilitate și nesăbuință în ceea ce privește cheltuielile și comportamentul sexual. Când starea de bucurie este severă, simptomele psihotice sunt adesea evidente, cum ar fi iluziile de grandoare (de exemplu, a crede în mod eronat că cineva este regal). Starea de spirit ridicată este mult mai mică

comun decât starea de spirit depresivă, iar în mediile medicale este adesea secundară consumului abuziv de droguri sau alcool, unei tulburări organice sau unui tratament medical. Acolo unde nu se aplică niciuna dintre acestea, pacientul poate avea o tulburare bipolară (p. 244).

Simptome somatice inexplicabile din punct de vedere medical

Pacienții se prezintă de obicei la medici cu simptome fizice. Deși aceste simptome pot fi o expresie a unei afecțiuni medicale, adesea nu sunt. Acestea pot fi apoi denumite „simptome inexplicabile din punct de vedere medical” (MUS). MUS sunt foarte frecvente la pacienții care frecventează ambulatoriile medicale generale. Aproape orice simptom poate fi inexplicabil din punct de vedere medical, de exemplu:

dureri (inclusiv spate, piept, abdominale și

durere de cap)

oboseală

amețeală

potriviri, „întorsături amuzante” și sentimente de slăbiciune.

Pacienții cu MUS pot primi un diagnostic medical de așa-numit sindrom somatic funcțional, cum ar fi sindromul intestinului iritabil (caseta 10.10) și pot merita, de asemenea, un diagnostic psihiatric pe baza acelorași simptome. Cele mai frecvente diagnostice psihiatrice asociate cu MUS sunt tulburările de anxietate sau depresive. Atunci când acestea sunt absente, un diagnostic de tulburare somatoformă poate fi adecvat (Caseta 10.11).

Diagnostic diferenţial

Principalul diagnostic diferenţial medical pentru MUS este de la simptomele unei boli medicale. Dificultățile de diagnosticare sunt cel mai probabil cu prezentări neobișnuite ale bolilor comune și cu boli rare. MUS sunt de obicei an

Prezentarea pacientului este mai probabil să fie MUS dacă:

multiple prezentări anterioare cu MUS

un număr mare de simptome

sex feminin

~[

10.10 Sindroame somatice funcționale

Gastroenterologie: sindrom de colon iritabil, dispepsie funcțională

Ginecologie: sindrom premenstrual, dureri pelvine cronice

Reumatologie: fibromialgie

Cardiologie: dureri toracice atipice sau non-cardiace

Medicina respiratorie: sindrom de hiperventilatie

Boli infecțioase: sindromul de oboseală cronică (post-viral).

Neurologie: cefalee tensională, atacuri non-epileptice

Stomatologie: disfuncții ale articulației temporomandibulare, dureri faciale atipice

Ureche, nas și gât: sindromul globusului

Alergie: sensibilitate chimică multiplă

Fig. 10.1 Diagnosticul simptomelor inexplicabile medical (MUS).

10.11 Diagnostice psihiatrice pentru simptome somatice inexplicabile din punct de vedere medical

Ipocondria: preocupare predominantă cu privire la boală

Somatizare: preocupare predominantă cu privire la simptome

Prezentarea somatică a depresiei și anxietății

Tulburări somatoforme simple: număr mic de simptome

Tulburare de somatizare (sindromul Briquet): simptome multiple cronice

Tulburare de conversie: pierderea funcției

Tulburare dismorfică corporală: antipatie față de părțile corpului

expresia depresiei și anxietății. În toate cazurile trebuie efectuată o evaluare medicală și psihiatrică (Fig. 10.1).

Iluzii și halucinații

Iluzii

Pe baza conținutului lor sunt identificate diferite tipuri de iluzii. Acestea pot fi:

• persecutorie, cum ar fi convingerea că alții sunt gata să mă prindă

ipohondriacă, cum ar fi convingerea nefondată că cineva are cancer

grandioase, cum ar fi credința că cineva are puteri sau statut special

nihilist, de ex. „Îmi lipsește capul”, „Nu am corp”, „Sunt mort”.

Iluziile ar trebui să fie diferențiate de ideile supraevaluate, care sunt puternic susținute, dar nu fixe.

Halucinații

Acestea sunt percepții fără stimuli externi. Ele pot apărea în orice modalitate senzorială, cel mai frecvent vizuală sau auditivă. Exemple tipice sunt auzirea vocilor atunci când nimeni altcineva nu este prezent sau vedea „viziuni”. Halucinațiile au calitatea unor percepții obișnuite și sunt percepute ca provenind din lumea exterioară, nu din propria minte a pacientului (când sunt denumite pseudo-halucinații). Cele care apar la adormire („hipnagogice”) și la trezire („hipnopompice”) nu sunt patologice. Halucinațiile ar trebui să fie distinse de iluzii, care sunt percepții greșite ale stimulilor externi reali (cum ar fi confundarea unui arbust cu o persoană în lumină slabă).

Diagnostic diferențial

Agitația, teroarea sau teama de a fi considerat „nebun” îi pot face pe pacienți să nu poată sau să nu dorească să se ofere voluntar sau să-și descrie convingerile sau experiențele anormale. Prin urmare, este necesară o anchetă atentă și cu tact. Natura halucinațiilor poate fi importantă din punct de vedere diagnostic; de exemplu, vocile de „comentari de alergare” care discută despre pacient sunt puternic asociate cu schizofrenia. În general, halucinațiile auditive sugerează schizofrenie, în timp ce halucinațiile din alte modalități senzoriale, în special vederea dar și gust și miros, sugerează o „psihoză organică” precum delirul sau epilepsia lobului temporal.

Halucinațiile și iluziile apar adesea simultan; dacă conținutul lor este în concordanță cu simptomele emoționale coexistente, ele sunt descrise ca fiind „congruente cu starea de spirit”. Astfel, pacienții cu o dispoziție sever depresivă se pot crede responsabili pentru toate relele din lume și pot auzi voci care spun „Nu ai valoare”. Du-te și sinucide-te. În acest caz, diagnosticul de psihoză depresivă se face pe baza congruenței diferitelor fenomene (dispoziție, delir și halucinație). Incongruența dintre halucinații, iluzii și dispoziție sugerează schizofrenie.

Acolo unde halucinațiile și iluziile apar în conștiința tulburată și cogniția afectată, diagnosticul este de obicei o tulburare organică, cel mai frecvent delir și/sau demență (p. 244). Acest diagnostic diferențial se face prin evaluarea naturii, amploarea și cursul în timp al oricăror tulburări cognitive și prin investigarea cauzelor subiacente.

Comportament deranjat și agresiv

Comportamentul tulburat și agresiv este frecvent în spitalele generale, în special în secțiile de urgență. Majoritatea tulburărilor de comportament nu provin din boli medicale sau psihiatrice, ci din intoxicația cu alcool, reacția la situație și caracteristicile personalității. Principiile cheie ale managementului sunt, în primul rând, stabilirea rapidă a controlului situației și, prin urmare, asigurarea siguranței pacientului și a altora și, în al doilea rând, evaluarea cauzei tulburării pentru a o remedia. Stabilirea controlului necesită prezența unui număr adecvat de personal instruit, un mediu fizic adecvat și uneori sedare (Fig. 10.2). Personalul de securitate al spitalului și uneori asistența poliției pot fi necesare. În toate cazurile, abordarea personalului este importantă; un mod calm, non-amenințător de exprimare a înțelegerii preocupărilor pacientului este adesea tot ceea ce este necesar pentru a dezamorsa potențiala agresiune (Caseta 10.12).

Dacă sunt necesare medicamente sedative, medicamentele antipsihotice, cum ar fi haloperidolul, și benzodiazepinele, cum ar fi diazepamul, sunt utilizate în mod obișnuit. Alegerea medicamentului, a dozei, a căii și a ratei de administrare va depinde de

Interveniți dacă este necesar pentru a reduce riscul de vătămare a pacientului și a altora

Adoptă o abordare calmă, neamenințătoare

Aranjați disponibilitatea altor personal și medicamente parenterale

Luați în considerare posibilitățile de diagnostic ale intoxicației cu medicamente, psihozei acute și delirului

Implicați prietenii și rudele, după caz

vârsta pacientului, sexul și sănătatea fizică, precum și cauza probabilă a comportamentului perturbat. Cu toate acestea, beneficiile sedării trebuie echilibrate cu riscurile asociate. Haloperidolul poate provoca distonii acute, inclusiv crize oculogirice, în timp ce benzodiazepinele pot precipita depresia respiratorie la pacienții cu boli pulmonare și encefalopatie la cei cu boli hepatice. Astfel, pentru o femeie în vârstă fragilă, cu emfizem și delir, sedarea poate fi realizată cu o doză mică (0,5 mg) de haloperidol oral, în timp ce pentru un tânăr puternic, cu episod psihotic acut, pot fi necesare cel puțin 10 mg de diazepam intravenos și o doză similară de haloperidol. Un agent anticolinergic administrat parenteral, cum ar fi prociclidina, ar trebui să fie disponibil pentru a trata efectele extrapiramidale care decurg din haloperidol, iar flumazenil (p. 217) pentru a inversa depresia respiratorie dacă sunt utilizate doze mari de benzodiazepine.

Diagnostic diferențial

Mulți factori pot contribui la tulburarea comportamentului. Când pacientul este cooperant, acestea sunt cel mai bine determinate la interviu. Alte surse de informații despre pacient includ înregistrările medicale și psihiatrice și discuțiile cu personalul medical, membrii familiei și alți informatori, inclusiv medicul generalist al pacientului. Ar trebui căutate următoarele informații:

antecedente psihiatrice, medicale (în special neurologice) și penale

tratament psihiatric și medical curent

abuzul de alcool și droguri

stresori recenti

cursul temporal și însoțirile episodului curent în ceea ce privește starea de spirit, credința și comportamentul.

Observarea comportamentului pacientului poate oferi, de asemenea, indicii utile. Par să răspundă la halucinații? Sunt alerti sau variabil somnolent si confuzi? Există trăsături fizice care sugerează consumul abuziv de droguri sau alcool sau sevraj? Există răni noi sau cicatrici vechi, în special pe cap? Au miros de alcool sau solvenți? Poartă semnele injectării de droguri? Sunt nespălați și neîngrijiți, sugerând o dezvoltare treptată a stării lor?

Dacă persoana are o tulburare psihiatrică acută, atunci poate fi indicată internarea într-o unitate de psihiatrie. Dacă o cauză medicală este probabilă, transferul psihiatric este de obicei inadecvat, iar pacientul trebuie gestionat într-un cadru medical, cu orice asistență medicală și de securitate este necesară. Acolo unde este clar că nu există nicio boală medicală sau psihiatrică, persoana trebuie scoasă din spital, în custodia poliției dacă este necesar.

Măsuri precum reținerea, sedarea, investigarea și tratamentul problemelor medicale și psihiatrice

Tulburări psihice organice: deosebit de frecvente, deci funcția cognitivă trebuie întotdeauna evaluată; dacă este afectată, trebuie suspectată o afecțiune medicală asociată sau un efect advers al medicamentului.

Comportament perturbat: delirul este cea mai frecventă cauză.

Depresie: frecventă. Doar pentru că o persoană este bătrână și fragilă nu înseamnă că depresia este „de așteptat” și că nu ar trebui tratată.

Autovătămare: asociată cu un risc crescut de sinucidere completă.

Simptome inexplicabile din punct de vedere medical: frecvente și adesea asociate cu tulburarea depresivă.

Singurătatea, sărăcia și lipsa de sprijin social: trebuie luate în considerare în deciziile de management.

transfer toate ridică probleme juridice, precum și medicale (p. 257). În majoritatea țărilor, inclusiv în Marea Britanie, dreptul comun conferă medicilor dreptul și, într-adevăr, datoria,

de a interveni împotriva dorinței unui pacient în cazurile de tulburări acute de comportament, dacă acest lucru este necesar pentru a proteja pacientul sau alte persoane. Multe ţări, cum ar fi Marea Britanie, au, de asemenea, legislație specifică privind sănătatea mintală care poate fi folosită pentru a reține pacienții.

Confuzie

Acesta este un termen vag folosit pentru a descrie o serie de probleme în primul rând cognitive, inclusiv tulburări de percepție, credință și comportament. „Confuzia" se prezintă de obicei ca o problemă atunci când devine clar că pacientul nu poate respecta îngrijirile medicale; aceștia pot rătăci în mod repetat din secție, pot scoate canule și catetere esențiale și pot lovi asistentele. Metodele de evaluare a funcției cognitive variază de la simple întrebări de screening la teste psihometrice detaliate. Toți medicii ar trebui să poată efectua o scurtă evaluare cognitivă, așa cum sa subliniat mai sus (p. 233).

Diagnostic diferenţial

O anamneză de la pacient și informatori este esențială pentru a stabili cursul în timp, variabilitatea și consecințele funcționale ale oricărui deficit cognitiv. Examinarea stării mintale este necesară pentru a căuta dovezi ale tulburării de dispoziție asociate, halucinații, iluzii sau anomalii de comportament și examinare fizică pentru a identifica orice afecțiuni medicale relevante. Evaluarea ar trebui să urmărească să facă distincția între:

tulburări organice precum delirul, demența și deficitele focale secundare leziunilor cerebrale

tulburări psihice precum pseudodemența depresivă și tulburarea disociativă

simulare (p. 247).

De obicei, vor fi necesare investigații suplimentare pentru a identifica cauzele specifice ale oricărei tulburări cognitive identificate (vezi Caseta 10.32, p. 250 și p. 209).

Autoagresiune

Autovătămarea (SH) este un motiv comun pentru prezentarea la serviciile medicale. Termenul „tentativă de sinucidere" este

potențial înșelătoare, deoarece majoritatea acestor pacienți nu încearcă fără echivoc să se sinucidă. Majoritatea cazurilor de SH implică supradozaj, fie cu medicamente prescrise, fie fără prescripție (cap. 9). Metodele mai puțin obișnuite includ asfixierea, înecarea, spânzurarea, săritul de la înălțime sau în fața unui vehicul în mișcare și folosirea armelor de foc. Metodele care au o șansă mare de a fi fatale sunt mai susceptibile de a fi asociate cu tulburări psihiatrice grave. Auto-tăierea este obișnuită și adesea repetitivă, dar rareori duce la contactul cu serviciile medicale.

Incidența SH variază în timp și între țări. În Marea Britanie, prevalența pe parcursul vieții a ideației suicidare este de 15%, iar cea a actelor de SH este de 4%. SH este mai frecventă la femei decât la bărbați și la adulții tineri decât la vârstnici. (În contrast, sinuciderea completă este mai frecventă la bărbați și la vârstnici (vezi Caseta 10.9).) Există o incidență mai mare a autovătămării în rândul grupurilor socioeconomice inferioare, în special în rândul celor care trăiesc în zone urbane aglomerate, defavorizate social. Există, de asemenea, o asociere cu abuzul de alcool, abuzul asupra copiilor, șomajul și relațiile recent rupte.

Diagnostic diferențial

Principalul diagnostic diferențial este de la otrăvirea accidentală și așa-numita supradoză „recreativă" la consumatorii de droguri. Trebuie amintit că SH nu este un diagnostic, ci o prezentare și poate fi asociată cu orice diagnostic psihiatric, cele mai frecvente fiind tulburarea de adaptare, abuzul de substanțe și alcool, tulburarea depresivă și tulburarea de personalitate. În multe cazuri, însă, nu se poate pune un diagnostic psihiatric.

Managementul inițial

În toate cazurile trebuie încercată o evaluare psihiatrică și socială amănunțită (Fig. 10.3), deși unii pacienți se vor externa înainte ca acest lucru să aibă loc. Necesitatea unei evaluări psihiatrice nu ar trebui, totuși, să întârzie tratamentul medical sau chirurgical de urgență și poate fi necesar să fie amânată până când pacientul este suficient de bine pentru interviu. Scopul evaluării psihiatrice este de a:

stabilirea riscului de sinucidere pe termen scurt

identifica probleme potențial tratabile, fie că sunt medicale, psihiatrice sau sociale.

Subiectele care trebuie acoperite atunci când se evaluează un pacient sunt enumerate în Caseta 10.14. Istoricul ar trebui să includă evenimente care au loc imediat înainte și după act și

10.14 Evaluarea pacienților după autovătămare

Contul pacientului

Gradul de intenție la momentul respectiv: pregătiri, planuri, precauții împotriva descoperirii, notă

Metoda folosită, în special dacă este violentă

Gradul de intenție acum

Simptomele bolilor psihiatrice

Fundal

Încercările anterioare și rezultatul lor

Istorie familială și personală

Sprijin social

Răspuns anterior la stres

Amploarea abuzului de droguri și alcool, în special orice dovadă de planificare. Trebuie evaluată natura și severitatea oricăror simptome psihiatrice curente, împreună cu suporturile personale și sociale disponibile pacientului în afara spitalului.

Majoritatea pacienților cu SH au simptome depresive și de anxietate pe un fundal de dificultăți sociale și personale cronice și abuz de alcool, dar fără tulburări psihiatrice. De obicei, nu necesită psihotrop

Luați în considerare:

internare psihiatrică (folosind legislația privind sănătatea mintală, dacă este necesar)

trimitere la serviciul de psihiatrie pentru tratament ambulatoriu

Fig. 10.3 Evaluarea pacienților internați după autovătămare (SH).

medicamente sau tratament psihiatric de specialitate, dar poate beneficia de sprijin personal și sfaturi practice din partea unui medic de familie, asistent social sau asistent medical de psihiatrie comunitară. Admiterea într-o secție de psihiatrie este necesară numai pentru persoanele care:

au o tulburare psihiatrică acută

prezintă un risc ridicat de sinucidere

au nevoie de răgaz temporar din circumstanțe intolerabile

necesită o evaluare suplimentară a stării lor mentale.

Aproximativ 20% dintre pacienții cu SH fac o încercare repetată în anul următor și 1-2% se sinucid. Factorii asociați cu sinuciderea după un episod de SH sunt enumerați în Caseta 10.9.

Abuzul de alcool

Abuzul de alcool este o problemă majoră la nivel mondial. Se prezintă într-o multitudine de moduri, care sunt discutate în continuare la pagina 252 și în Caseta 10.35 (p. 253). În multe cazuri, legătura cu alcoolul va fi prea evidentă; în altele, s-ar putea să nu fie. Negarea și ascunderea consumului de alcool sunt frecvente. În evaluarea consumului de alcool, pacientul trebuie să fie rugat să descrie consumul unei săptămâni tipice, cuantificat în unități de alcool (1 unitate conține aproximativ 8 g alcool și este echivalentul a jumătate de litru de bere, o singură măsură de băuturi spirtoase sau un pahar mic de vin). Băutul devine

periculos la niveluri de peste 21 de unități pe săptămână pentru bărbați și 14 unități pe săptămână pentru femei. Istoricul pacientului poate necesita coroborare de către medicul de familie, dosarele medicale anterioare și membrii familiei. Volumul mediu celular (MCV) și y-glutamil transferaza (GGT) pot fi crescute, dar sunt anormale la doar jumătate dintre băutorii cu probleme; în consecință, rezultatele normale la aceste teste nu exclud o problemă de alcool. Atunci când sunt anormale, aceste măsuri pot fi utile în contestarea negării și monitorizarea răspunsului la tratament. Prevenirea și gestionarea problemelor legate de alcool sunt discutate la pagina 253.

Abuzul de substanță

Abuzul de droguri de toate felurile este, de asemenea, larg răspândit. Pe lângă titlurile generale enumerate pentru problemele legate de alcool în Caseta 10.35 (p. 253), există două seturi suplimentare de probleme asociate cu abuzul de droguri:

probleme legate de calea de administrare, cum ar fi injecția intravenoasă

probleme care decurg din presiunea exercitată asupra medicilor pentru a prescrie substanțele utilizate necorespunzător (caseta 10.15).

Evaluarea și managementul sunt descrise la pagina 254.

Factori psihologici care afectează condițiile medicale

Factorii psihologici pot influența prezentarea, gestionarea și rezultatul afecțiunilor medicale. Factorii specifici sunt prezentați în Caseta 10.16. Cele mai frecvente diagnostice psihiatrice la bolnavii medicali sunt anxietatea și tulburările depresive. Adesea acestea par de înțeles ca ajustări la boală și tratamentul acesteia; cu toate acestea,

Complicații care decurg din calea de utilizare

intravenos

Local: abcese, celulită, tromboză

Sistemice: bacteriene (endocardită), virale (hepatită, virusul imunodeficienței umane (HIV))

Ingestia nazală

Eroziunea septului nazal, epistaxis

Fumat

Cancer bucal, laringian și pulmonar

Inhalare

Arsuri, pneumonite chimice, erupții cutanate

Presiunea de a prescrie o substanță abuzată

Manipulare, înșelăciune și amenințări

Descrierea fictivă a bolii

Prelucrare

Factori de risc pentru problemele psihologice asociate afecțiunilor medicale

Antecedente de depresie sau anxietate

Lipsa suportului social

Un nou diagnostic de afecțiune medicală gravă

Deteriorarea sau eșecul tratamentului pentru starea medicală

Tratament neplăcut, invalidant sau desfigurant

Schimbare în îngrijirea medicală, de exemplu externarea din spital

Moartea iminentă

dacă anxietatea și depresia sunt severe și persistente, ele pot complica gestionarea afecțiunii și este necesar un management activ. Anxietatea se poate prezenta ca o creștere a simptomelor somatice, cum ar fi dificultăți de aer, tremor sau palpitații, sau ca evitarea tratamentului medical. Este cel mai frecvent la cei care se confruntă cu tratamente dificile sau dureroase, deteriorarea bolii sau moartea. Depresia se poate manifesta ca simptome fizice crescute, cum ar fi durerea sau oboseala si dizabilitate, precum si prin starea de spirit depresiva si pierderea interesului si a placerii. Este cel mai frecvent la pacienții care au suferit pierderi reale sau anticipate, cum ar fi primirea unui diagnostic terminal sau supuși unei intervenții chirurgicale desfigurante.

Tratamentul se face prin terapii psihologice și/sau farmacologice, așa cum este descris mai jos. Este necesară atenție atunci când se prescriu medicamente psihotrope bolnavilor medicali, pentru a evita exacerbarea stării medicale și interacțiunile dăunătoare cu alte medicamente prescrise.

TRATAREA TULBURĂRILOR PSIHIATRICE

Originea multifactorială a majorității tulburărilor psihiatrice înseamnă că există mai multe potențiale ținte pentru tratament.

Tratamente biologice

Acestea urmăresc ameliorarea tulburărilor psihice prin modificarea funcției creierului. Principalele tratamente biologice sunt psihotropele. Acestea sunt utilizate pe scară largă pentru diverse

Antipsihotic

Fenotiazine

Butirofenone

Antipsihotice de a doua generație

Schizofrenie

Manie bipolară

Confuzie acută

Triciclice și medicamente înrudite

Depresie/anxietate Tulburare obsesiv-compulsivă Depresie/anxietate

Depresie/anxietate

Tulburare obsesiv-compulsivă

litiu '

Valproat de (semi)sodiu.

Anti-anxietate

Antagoniști ai receptorilor p-adrenergici de benzodiazepine

Anxietate/insomnie (pe termen scurt) Sevraj de alcool (pe termen scurt) Anxietate (simptome somatice)

10

scopuri; o clasificare pragmatică este stabilită în caseta 10.17. Trebuie remarcat faptul că unele medicamente au aplicații pentru mai multe afecțiuni; de exemplu, antidepresivele sunt utilizate pe scară largă și în tratamentul anxietății și durerii cronice. Subgrupurile specifice de medicamente psihotrope sunt discutate în secțiunile privind tulburările corespunzătoare.

Terapia electroconvulsivă (TEC) presupune producerea unei convulsii prin administrarea de impulsuri scurte, de înaltă tensiune, cu curent continuu la cap, în timp ce pacientul este anesteziat și paralizat de relaxant muscular. Dacă este administrat corespunzător, este remarcabil de sigur, are puține efecte secundare și este de eficacitate dovedită pentru boala depresivă severă. Poate exista amnezie pentru evenimentele care au loc cu câteva ore înainte de ECT (retrograd) și după aceasta (anterograd). Amnezia pronunțată poate apărea, dar este rar și dificil de distins de efectele depresiei severe. Chirurgia la creier (psihochirurgia) ocupă un loc foarte limitat și apoi doar în tratamentul bolilor psihiatrice cronice severe rezistente la alte măsuri.

Tratamente psihologice

Aceste tratamente sunt utile în multe tulburări psihiatrice și, de asemenea, în afecțiuni non-psihiatrice. Ele se bazează pe discuția cu pacienții, fie individual, fie în grup. Uneori, discuția este completată de „teme" sau sarcini de finalizat între sesiunile de tratament. Tratamentele psihologice iau o serie de forme bazate pe durata și frecvența contactului, tehnicile specifice aplicate și teoria care stau la baza acestora.

Psihoterapie generală sau de susținere

Acest lucru ar trebui să facă parte din orice tratament medical. Ea implică ascultarea empatică a relatării pacientului cu privire la simptomele și temerile și îngrijorările asociate, urmată de furnizarea simpatică de informații precise care abordează acestea.

Terapia cognitivă

Această terapie se bazează pe observația că unele tulburări psihice sunt asociate cu erori sistematice

Triada cognitivă negativă asociată cu depresia

Vedere negativă despre sine, de exemplu „Nu sunt bun"

Viziune negativă asupra experiențelor actuale de viață, de exemplu „Lumea este un loc îngrozitor”

Viziune negativă asupra viitorului, de exemplu „Viitorul este fără speranță”

în gândirea conștientă a pacientului: de exemplu, o tendință de a interpreta evenimentele într-un mod negativ sau de a le vedea ca amenințătoare nejustificate. O triadă de „erori cognitive” a fost descrisă în depresie (caseta 10.18). Terapia cognitivă își propune să ajute pacienții să identifice astfel de erori cognitive și să învețe cum să le provoace. Este utilizat pe scară largă pentru depresie, anxietate și tulburări alimentare și somatoforme și, de asemenea, din ce în ce mai mult în psihoze.

Terapie comportamentală

Aceasta este o formă de tratament orientată practic, în care pacienții sunt ajutați să schimbe comportamentul inutil: de exemplu, ajutând pacienții să implementeze expunerea atent gradată la stimulul temut în fobii.

Terapia cognitiv-comportamentală

Terapia cognitiv-comportamentală (CBT) combină metodele de terapie comportamentală și terapia cognitivă. Este cel mai larg disponibil și mai amplu cercetat tratament psihologic.

Terapie de rezolvare a problemelor

Aceasta este o formă scurtă simplificată de CBT, care ajută pacienții să abordeze în mod activ problemele într-un mod structurat (Caseta 10.19). Este util în depresia ușoară până la moderată și poate fi administrat de către medici și asistente non-psihiatrici după o pregătire adecvată.

Psihoterapie psihodinamică

Acest tratament, cunoscut și sub numele de „psihoterapie interpretativă”, a fost inițiat de Freud, Jung și Klein, printre alții. Se bazează pe teoria că experiența timpurie a vieții generează motivații puternice, dar inconștiente. Psihoterapia are scopul de a ajuta pacientul să

Etapele terapiei de rezolvare a problemelor

Definiți și enumerați problemele

Alegeți unul la care să lucrați

Enumerați soluțiile posibile

Evaluează-le și alege-le pe cele mai bune

Încearcă-l

Evaluați rezultatul • Repetați până când problemele sunt rezolvate

deveniți conștienți de acești factori inconștienți presupunând că, odată identificați, efectele lor negative sunt reduse. Relația dintre terapeut și pacient este folosită ca instrument terapeutic pentru a identifica problemele din relațiile pacienților cu ceilalți, în special cu părinții, care pot fi replicate sau transferate în relația lor cu terapeutul. Discuția explicită a acestei relații (transfer) stă la baza tratamentului, care în mod tradițional necesită ședințe frecvente pe o perioadă de luni sau chiar ani.

Psihoterapia interpersonală

Psihoterapia interpersonală (IPT) este o formă specifică de psihoterapie scurtă care se concentrează pe relațiile interpersonale curente ale pacienților și este un tratament eficient pentru depresia ușoară până la moderată.

Intervenții sociale

Unii factori sociali negativi, cum ar fi șomajul, pot să nu fie ușor de susceptibil de intervenție, dar alții, cum ar fi accesul la beneficii și locuințe slabe, pot fi. Pacienții pot fi ajutați să rezolve ei înșiși aceste probleme, fiind învățați să rezolve problemele. Prietenii și centrele de zi pot reduce izolarea socială, consilierii de beneficii pot asigura asistență financiară adecvată și recomandări medicale pot fi făcute departamentelor locale de locuințe pentru a ajuta pacienții să obțină o cazare mai adecvată.

TULBURĂRI PSIHIATRICE

Tulburări legate de stres

Reacție acută de stres

În urma unui eveniment stresant, cum ar fi un diagnostic medical grav sau un accident major, unii oameni dezvoltă un model caracteristic de simptome. Acestea includ un sentiment de nedumerire, anxietate, furie, depresie, activitate alterată și retragere. Simptomele sunt tranzitorii și, de obicei, se rezolvă complet în câteva zile.

Tulburare de adaptare

Un răspuns psihologic mai frecvent la un factor de stres major este o reacție emoțională mai puțin severă, dar mai prelungită. Simptomul predominant este de obicei depresia și/sau anxietatea, care este insuficient de persistentă sau intensă pentru a merita un diagnostic de tulburare depresivă sau de anxietate. Poate exista, de asemenea, furie, comportament agresiv și consumul excesiv de alcool asociat. Simptomele se dezvoltă în decurs de o lună de la debutul stresului, iar durata și severitatea lor reflectă cursul factorului de stres subiacent.

Reacțiile de durere după deces sunt un tip particular de tulburare de adaptare. Ele se manifestă ca o scurtă perioadă de amorțeală emoțională, urmată de o perioadă de suferință care durează câteva săptămâni, timp în care tristețea, lacrimile, tulburările de somn, pierderea interesului și sentimentul de inutilitate sunt comune. Pot apărea distorsiuni de percepție, inclusiv interpretarea greșită a sunetelor ca vocea persoanei decedate. „Doliu patologic" descrie o reacție de durere care este anormal de intensă sau persistentă.

Management și prognostic

Contactul continuu și sprijinul de la un medic sau altcineva care poate asculta, liniști, explica și sfătui este adesea tot ceea ce este nevoie. Majoritatea pacienților nu necesită medicamente psihotrope, deși benzodiazepinele reduc excitarea în reacțiile acute de stres și pot ajuta somnul în tulburările de adaptare. Psihoterapia poate fi utilă pentru pacienții cu reacții anormale de durere. Aceste afecțiuni se rezolvă de obicei în timp, dar se pot transforma în tulburări depresive sau anxioase și necesită tratare ca atare.

Tulburare de stres posttraumatic

Tulburarea de stres posttraumatic (PTSD) este un răspuns prelungit la un eveniment stresant de natură excepțional de amenințătoare sau catastrofală. Exemple de astfel de evenimente includ dezastrele naturale, activitățile teroriste, accidentele grave și martorii morților violente. PTSD poate apărea uneori după tratamente medicale dureroase. Există de obicei o întârziere care variază de la câteva zile la câteva luni între evenimentul traumatic și apariția simptomelor. Simptomele tipice sunt amintirile intruzive recurente (flashback-uri) ale traumei, precum și tulburările de somn, în special coșmarurile (de obicei ale evenimentului traumatic) din care pacientul se trezește într-o stare de anxietate, simptomele de excitare autonomă, tocirea emoțională și evitarea situațiilor care evocă amintiri ale traumei. Anxietatea și depresia sunt adesea asociate și consumul excesiv de alcool sau droguri complică frecvent tabloul clinic.

Management și prognostic

Consilierea imediată pentru cei care au supraviețuit unei traume majore este probabil să beneficieze doar de cei care o solicită. Obiectivele principale sunt de a oferi sprijin, sfaturi directe și oportunitatea de catarsis emoțional. În PTSD consacrat, abordările psihologice structurate (TCC, desensibilizarea și reprocesarea mișcărilor oculare (EMDR) și managementul stresului) sunt eficiente. Medicamentele antidepresive sunt moderat eficiente. Afecțiunea are un curs fluctuant, majoritatea pacienților recuperându-se în decurs de 2 ani. Într-o proporție mică, simptomele devin cronice.

Tulburări de anxietate

Acestea sunt caracterizate de emoția de anxietate, gânduri îngrijorătoare, comportament de evitare și simptomele somatice ale excitării autonome. Tulburările de anxietate sunt împărțite în trei subtipuri principale: fobice, paroxistice (panică) și generalizate (Caseta 10.20). Natura și importanța simptomelor somatice conduc adesea la

10.20 Clasificarea tulburărilor de anxietate

pacientul să se prezinte inițial la serviciile medicale. Anxietatea poate fi legată de stres, iar anxietatea fobică poate urma un incident neplăcut. Pacienții cu anxietate au adesea și depresie.

Tulburare de anxietate fobica

O fobie este o frică anormală sau excesivă de un obiect sau situație, care duce la evitarea acesteia (cum ar fi frica excesivă de a muri într-un accident aerian care duce la evitarea zborului). O fobie generalizată de a ieși singur sau de a fi în locuri aglomerate se numește agorafobie. Răspunsurile fobice se pot dezvolta la proceduri medicale, cum ar fi venopunctura.

Tulburare de panică

Tulburarea de panică descrie atacuri repetate de anxietate severă, care nu sunt limitate la nicio situație sau circumstanță anume. Simptomele somatice, cum ar fi durerea în piept, palpitațiile și parestezii la nivelul buzelor și degetelor sunt frecvente. Simptomele se datorează parțial supra-respirației involuntare (hiperventilație). Pacienții cu atacuri de panică se tem adesea că suferă de o boală gravă, cum ar fi un atac de cord sau un accident vascular cerebral, și solicită asistență medicală de urgență. Tulburarea de panică este adesea asociată cu agorafobia.

Tulburare de anxietate generalizată

Aceasta este o stare de anxietate cronică asociată cu îngrijorări incontrolabile. Simptomele somatice asociate de tensiune musculară și tulburări intestinale conduc adesea la o prezentare medicală.

Managementul tulburărilor de anxietate

Tratament psihologic

Explicația și reasigurarea sunt esențiale, mai ales atunci când pacienții se tem că au o afecțiune gravă. Poate fi necesar un tratament specific. Tratamentele includ relaxare, expunere gradată (desensibilizare) la situații de temut pentru tulburări fobice și CBT.

Tratamentul medicamentos

Antidepresivele sunt medicamentele de elecție. Benzodiazepinele sunt utile pe termen scurt, dar utilizarea pe termen lung poate duce la dependență. Un blocant Ş, cum ar fi propranololul, poate ajuta atunci când simptomele somatice sunt proeminente.

Tulburare obsesiv-compulsivă

Tulburarea obsesiv-compulsivă (TOC) se caracterizează prin gânduri obsesive, care sunt recurente, nedorite și, de obicei, provoacă anxietate, dar recunoscute ca fiind proprii; și prin compulsiuni, care sunt acte repetate efectuate pentru a ameliora anxietatea. Un exemplu este spălarea repetată a mâinilor legată de gândurile de contaminare. Diagnosticul diferențial este verificarea normală a comportamentului și a credințelor delirante despre posesia gândurilor. Spre deosebire de alte tulburări de anxietate, care sunt mai frecvente la femei, TOC este la fel de frecventă la bărbați și femei.

Management și prognostic

TOC răspunde de obicei într-o oarecare măsură la medicamentele antidepresive (ISRS; vezi Caseta 10.17) și la TCC, care îi ajută pe pacienții să se expună la gândul sau situația temută fără a efectua compulsiile de ameliorare a anxietății. Cu toate acestea, recăderile sunt frecvente și afecțiunea devine adesea cronică.

Tulburări de dispoziție

Tulburările de dispoziție sau afective includ:

depresie unipolară: unul sau mai multe episoade de dispoziție scăzută și simptome asociate

tulburare bipolară: episoade de dispoziție crescută intercalate cu episoade de depresie

distimie: stare de spirit depresivă cronică de grad scăzut, fără alte simptome suficiente pentru a fi considerată depresie „semnificativă din punct de vedere clinic" sau „major".

Depresie

Tulburarea depresivă majoră are o prevalență de 5% în populația generală și aproximativ 10-20% la ambulatoriile medicale cu boli cronice. Este o cauză majoră de dizabilitate și sinucidere. Dacă este comorbidă cu o afecțiune medicală, depresia mărește dizabilitatea, diminuează aderarea la tratamentul medical și la reabilitare și poate chiar scurta speranța de viață.

Etiologie

Există o predispoziție genetică la depresie, mai ales atunci când apare precoce. Numărul și identitatea genelor sunt în mare parte necunoscute, dar gena transportorului serotoninei este un candidat. Adversitatea și privarea emoțională la începutul vieții predispun, de asemenea, la depresie. Episoadele depresive sunt adesea, dar nu întotdeauna, declanșate de evenimente de viață stresante (în special cele care implică pierderi), inclusiv boli medicale. Factorii biologici asociați includ hipofuncția sistemelor de neurotransmițători monoamine (5-HT și noradrenalina (norepinefrină)) și reglarea anormală a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (HPA), care are ca rezultat niveluri crescute de cortizol care nu se suprimă cu dexametazonă. Excluderea sindromului Cushing este descrisă la pagina 773.

Diagnostic

Simptomele sunt enumerate în Caseta 10.7 (p. 235). Depresia poate fi ușoară, moderată sau severă. Poate fi, de asemenea, episodic, recurent sau cronic. Poate fi atât o complicație a unei afecțiuni medicale, cât și o cauză a MUS (vezi mai jos), deci examinarea fizică este esențială; o afecțiune medicală asociată trebuie întotdeauna luată în considerare (Caseta 10.21).

Management și prognostic

Există dovezi că atât tratamentul medicamentos, cât și cel psihologic funcționează în depresie. În practică, alegerea este

Vârsta târzie de debut a bolii psihiatrice

Nu există antecedente de boli psihiatrice

Fără antecedente familiale de boli psihiatrice

Nici un aparent precipitant psihologic

determinat de preferința pacientului și disponibilitatea locală. Depresia severă complicată de psihoză, deshidratare sau risc de sinucidere poate necesita ECT.

Tratamentul medicamentos

Medicamentele antidepresive sunt eficiente la pacienții a căror depresie este secundară unei boli medicale, precum și la cei la care aceasta este problema principală (Caseta 10.22). Acești agenți sunt toți eficienți în depresia moderată și severă. Antidepresivele utilizate în mod obișnuit sunt prezentate în Caseta 10.23.

• Antidepresive triciclice (TCA). Acești agenți inhibă recaptarea aminelor noradrenalina (norepinefrina) și 5-HT la nivelul furilor sinaptice. Efectul terapeutic este vizibil într-o săptămână sau două. Efecte secundare, așa

EBM 10.22 Antidepresive la bolnavii medicali

„Antidepresivele sunt eficiente și sigure în tratamentul depresiei care apar în contextul unor probleme cronice de sănătate fizică. Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sunt probabil antidepresivele de primă alegere, având în vedere efectul lor demonstrabil asupra calității vieții și siguranța lor aparentă în bolile cardiovasculare.

• Taylor D, et al. BJ Psych 2011; 198:179-188.

10.23 Medicamente antidepresive

ca sedarea, efectele anticolinergice, hipotensiunea posturală, scăderea pragului convulsiv și cardiotoxicitatea, pot fi supărătoare în această perioadă. TCA-urile pot fi periculoase în cazul supradozajului și la persoanele care au coexistente boli de inimă, glaucom și prostatism.

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS). Acestea sunt mai puțin cardiotoxice și mai puțin sedative decât ATC și au mai puține efecte anticolinergice. Sunt mai siguri în caz de supradozaj, dar pot provoca totuși dureri de cap, greață, anorexie și disfuncție sexuală. De asemenea, pot interacționa cu alte medicamente care cresc serotonina pentru a produce „sindrom serotoninergic". Acesta este un sindrom rar de hiperactivitate neuromusculară, hiperactivitate autonomă și agitație și, potențial, convulsii, hipertermie, confuzie și chiar moarte.

Antidepresive mai noi. Este disponibilă o varietate, inclusiv venlafaxină, mirtazapină și duloxetină. Au moduri de acțiune și efecte adverse ușor diferite, dar în general nu sunt mai eficienți decât agenții enumerați mai sus.

Inhibitori de monoaminooxidază (IMAO). Aceste medicamente cresc disponibilitatea neurotransmițătorilor la despicăturile sinaptice prin inhibarea metabolismului noradrenalinei (norepinefrinei) și 5-HT. Acum sunt rar prescrise în Marea Britanie, deoarece pot provoca interacțiuni potențial periculoase cu medicamente precum amfetaminele și alimente bogate în tiramină, cum ar fi brânza și vinul roșu. Acest lucru se datorează acumulării de amine în circulația sistemică, provocând o criză hipertensivă potențial fatală.

Aceste clase diferite de antidepresive au o eficacitate similară și aproximativ trei sferturi dintre pacienți răspund la tratament. Tratamentul de succes necesită ca pacientul să ia o doză adecvată dintr-un medicament eficient pentru o perioadă adecvată. Pentru pacienții care nu răspund, o proporție va face acest lucru dacă este schimbat cu un alt antidepresiv. Progresul pacientului trebuie monitorizat și, după recuperare, tratamentul trebuie continuat cel puțin 6-12 luni pentru a reduce riscul ridicat de recădere. Apoi, doza trebuie redusă treptat timp de câteva săptămâni pentru a evita simptomele de întrerupere. SIGN (www.sign.ac.uk) și NICE (www.nice.org.uk) au publicat ghiduri de tratament.

Tratamente psihologice

Atât CBT, cât și terapia interpersonală sunt la fel de eficiente ca antidepresivele pentru depresia ușoară până la moderată. Medicamentele antidepresive sunt, totuși, preferate pentru depresia severă. Tratamentele medicamentoase și psihologice pot fi utilizate în combinație.

Peste 50% dintre persoanele care au avut un episod depresiv și peste 90% dintre persoanele care au avut trei sau mai multe episoade vor avea altul. Riscul de sinucidere la o persoană care a avut o tulburare depresivă este de zece ori mai mare decât în populația generală.

Tulburare bipolară

Tulburarea bipolară este o tulburare episodică cu perioade intercalate de dispoziție depresivă și crescută; aceasta din urmă este cunoscută sub numele de hipomanie când este uşoară sau de scurtă durată, sau manie când este severă sau cronică. Riscul pe parcursul vieții de a dezvolta tulburare bipolară este de aproximativ 1-2%. Debutul este de obicei în anii douăzeci și bărbați și femei

sunt la fel de afectate. În DSM-IV, tulburarea bipolară a fost împărțită în două tipuri:

Tulburarea bipolară I are un curs clinic caracterizat prin unul sau mai multe episoade maniacale sau episoade mixte. Adesea, indivizii au avut, de asemenea, unul sau mai multe episoade depresive majore.

Tulburarea bipolară II prezintă episoade depresive care sunt mai frecvente și mai intense decât episoadele maniacale, dar există un istoric de cel puțin un episod hipomaniacal.

Etiologie

Tulburarea bipolară este puternic ereditară (aproximativ 70%). Rudele pacienților au o incidență crescută atât a tulburării afective bipolare, cât și a celor unipolare. Evenimentele de viață, cum ar fi bolile fizice, privarea de somn și medicamentele, pot juca un rol în declanșarea episoadelor.

Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe dovezi clare ale episoadelor de depresie și manie. Apar episoade izolate de hipomanie sau manie, dar de obicei sunt precedate sau urmate de un episod de depresie. Psihoza poate apărea atât în faza depresivă, cât și în cea maniacală, cu iluzii și halucinații care sunt de obicei în concordanță cu tulburările de dispoziție. Aceasta este descrisă ca o psihoză afectivă. Pacienții care prezintă simptome atât de tulburare bipolară, cât și de schizofrenie pot primi un diagnostic de tulburare schizoafectivă. Un tablou clinic al depresiei recurente cu unul sau mai multe episoade de hipomanie poate fi denumit tulburare bipolară de tip 2.

Management și prognostic

Depresia trebuie tratată așa cum este descris mai sus. Cu toate acestea, dacă se prescriu antidepresive, acestea trebuie combinate cu un medicament care stabilizează starea de spirit (vezi mai jos) pentru a evita „trecerea” pacienților în (hipo)manie. Episoadele maniacale și simptomele psihotice răspund de obicei bine la medicamentele antipsihotice (vezi Caseta 10.30, p. 249).

Profilaxia pentru prevenirea episoadelor recurente de depresie și manie cu agenți de stabilizare a dispoziției este importantă. Principalele medicamente utilizate sunt valproatul de litiu și sodiu. Olanzapina, quetiapina și risperidona sunt din ce în ce mai utilizate. Trebuie avută prudență la oprirea acestor medicamente, deoarece poate urma o recădere.

Carbonatul de litiu este medicamentul de alegere. De asemenea, este utilizat pentru manie acută și în combinație cu un triciclic ca tratament adjuvant pentru depresia rezistentă. Are o gamă terapeutică îngustă, așa că este necesară monitorizarea regulată a sângelui pentru a menține un nivel seric de 0,5-1,0 mmol/L. Efectele toxice includ greață, vărsături, tremor și convulsii. În cazul tratamentului pe termen lung, pot apărea creșterea în greutate, hipotiroidismul, creșterea calciului și a paratormonului, diabet insipid nefrogen (p. 794) și insuficiență renală. Funcția tiroidiană și renală trebuie verificată înainte de începerea tratamentului și în mod regulat ulterior. Litiul poate fi teratogen și nu trebuie prescris în primul trimestru de sarcină.

Valproatul de sodiu (un anticonvulsivant) și olanzapina (un antipsihotic) sunt ambele utilizate ca profilaxie în tulburarea bipolară, de obicei ca alternativă de linie a doua la litiu. Valproatul prezintă un risc ridicat de malformații congenitale și, de asemenea, nu trebuie utilizat la femeile aflate la vârsta fertilă. Olanzapina poate provoca o creștere semnificativă în greutate. (Pentru o listă a efectelor adverse ale medicamentelor antipsihotice, a se vedea caseta 10.31.)

Rata de recidivă a tulburării bipolare este mare, deși pacienții pot fi perfect bine între episoade. După un episod, riscul mediu anual de recidivă este de aproximativ 10-15%, care se dublează după mai mult de trei episoade. Există un risc de sinucidere pe parcursul vieții substanțial crescut de 5-10%.

Tulburări somatoforme

Caracteristica esențială a acestor tulburări este că simptomele somatice nu sunt explicate de o afecțiune medicală (simptome inexplicabile din punct de vedere medical), nici mai bine diagnosticate ca parte a unei tulburări depresive sau de anxietate. În această categorie sunt descrise mai multe sindroame; există o suprapunere considerabilă între ele atât în etiologie, cât și în prezentarea clinică.

Etiologie

Cauza tulburărilor somatoforme este incomplet înțeleasă, dar factorii contributivi includ depresia și anxietatea, interpretarea eronată a simptomelor somatice ca dovadă a bolii, preocuparea excesivă față de boala fizică și tendința de a solicita îngrijiri medicale. Un istoric familial sau o istorie anterioară a unei anumite afecțiuni poate să fi modelat convingerile pacientului despre boală. Medicii pot exacerba problema, fie prin respingerea plângerilor ca inexistente, fie prin accentuarea excesivă a posibilității bolii.

Tulburare de somatizare

Tulburarea de somatizare (sindromul Briquet) se caracterizează prin apariția unor simptome somatice multiple cronice pentru care nu există o cauză fizică. Simptomele încep la începutul vieții adulte și pot fi transmise la orice parte a corpului. Tulburarea este mult mai frecventă la femei. Plângerile frecvente includ durere, vărsături, greață, cefalee, amețeli, neregularități menstruale și disfuncție sexuală. Pacienții pot fi supuși unei multitudini de investigații negative și operații inutile, în special histerectomie și colecistectomie. Nu există

un tratament dovedit, dar este importantă reducerea la minimum a daunelor iatrogenice din multiple investigații și încercări de tratament medical.

Tulburare ipocondrială

Pacienții cu această afecțiune, cunoscută și sub numele de anxietate de sănătate, au o teamă puternică sau cred că au o boală gravă, adesea fatală, și că frica persistă în ciuda asigurării medicale adecvate. De obicei, sunt foarte anxioși și caută multe opinii și investigații medicale în încercări zadarnice, dar repetate, de a-și alina temerile. Tratamentul cu CBT poate fi de ajutor. Afecțiunea poate deveni cronică.

Într-o proporție mică de cazuri, convingerea că boala este prezentă atinge o intensitate delirante. Cel mai cunoscut exemplu este cel al infestării parazitare („parazitoză delirante"), care determină pacienții să consulte dermatologi. Medicamentele antipsihotice pot fi eficiente în astfel de cazuri.

Tulburare dismorfică corporală

Aceasta descrie o preocupare pentru forma sau aspectul corporal, cu credința că cineva este desfigurat într-un fel (cunoscut anterior ca dismorfofobie). Persoanele cu această afecțiune pot face cereri nepotrivite pentru operații estetice. CBT sau antidepresivele pot fi de ajutor. Credința în desfigurare poate fi uneori delirante, caz în care medicamentele antipsihotice pot ajuta.

Disfuncția autonomă somatoformă

Aceasta descrie simptomele somatice care se referă la organele corpului care sunt în mare parte sub controlul sistemului nervos autonom. Cele mai frecvente exemple implică sistemul cardiovascular („nevroza cardiacă"), sistemul respirator (hiperventilația psihogenă) și intestinul (vărsăturile psihogenice și sindromul intestinului iritabil). Medicamentele antidepresive și CBT pot fi de ajutor.

Tulburare de durere somatoformă

Aceasta descrie durere severă, persistentă, care nu poate fi explicată în mod adecvat printr-o afecțiune medicală. Medicamentele antidepresive (în special triciclice și medicamente cu dublă acțiune, cum ar fi duloxetina și mirtazapina) sunt utile, la fel ca unele dintre medicamentele anticonvulsivante, în special carbamazepina, gabapentina și pregabalinul. CBT și echipele multidisciplinare de management al durerii sunt de asemenea utile.

Sindromul de oboseală cronică

Sindromul de oboseală cronică (SFC) este denumit și neurastenie. Se caracterizează prin oboseală excesivă după efort fizic sau psihic minim, slabă concentrare, amețeli, dureri musculare și tulburări de somn. Acest model de simptome poate urma unei infecții virale, cum ar fi mononucleoza infecțioasă, gripa sau hepatita. Simptomele se suprapun cu cele ale depresiei și anxietății. Există dovezi bune că mulți pacienți se îmbunătățesc cu exerciții atent gradate și cu CBT, atâta timp cât beneficiile unui astfel de tratament sunt explicate cu atenție.

Tulburare disociativă (de conversie).

Tulburarea disociativă se referă la o pierdere sau distorsiune a funcționării neurologice care nu este pe deplin explicată de boala organică. Funcțiile psihologice afectate în mod obișnuit includ conștientizarea și memoria. Funcțiile fizice afectate (conversia) includ modificări ale funcției senzoriale sau motorii care pot imita leziuni ale sistemului nervos motor sau senzorial (caseta 10.24). Etiologia disocierii este necunoscută. Există o asociere cu experiențele adverse din copilărie, inclusiv abuzul fizic și sexual. Boala organică poate facilita mecanismele disociative și poate oferi un model pentru simptome; astfel, de exemplu, crize non-epileptice

apar adesea la cei cu epilepsie. CBT poate fi de folos. Depresia coexistentă ar trebui tratată cu CBT sau medicamente antidepresive.

Managementul general al simptomelor inexplicabile din punct de vedere medical

Gestionarea diferitelor sindroame de plângeri inexplicabile medical descrise mai sus se bazează pe principii generale (Caseta 10.25).

Reasigurare

Pacienții ar trebui întrebați de ce sunt cei mai îngrijorați. În mod clar, poate fi neînțelept să afirmăm categoric că pacientul nu are nicio boală, deoarece acest lucru este greu de stabilit cu certitudine. Cu toate acestea, se poate sublinia că probabilitatea de a avea o boală este scăzută. Dacă pacienții cer în mod repetat reasigurări cu privire la aceeași problemă de sănătate, în ciuda asigurării, ei pot avea ipohondrie.

Explicaţie

Pacienții au nevoie de o explicație pozitivă pentru simptomele lor. Este inutil să spunem că simptomele sunt psihologice sau „toate în minte”. Mai degrabă, un termen precum „funcțional” (însemnând că simptomele reprezintă o tulburare reversibilă a funcției corporale) poate fi mai acceptabil. Atunci când este posibil, este util să se descrie un mecanism fiziologic plauzibil care este legat de factori psihologici precum stresul și implică faptul că simptomele sunt reversibile. De exemplu, în sindromul colonului iritabil, stresul psihologic are ca rezultat o activare crescută a sistemului nervos autonom, ceea ce duce la

constricția mușchilor netezi din peretele intestinal, care la rândul său provoacă durere și tulburări intestinale.

Sfaturi

Acest lucru ar trebui să se concentreze asupra modului de depășire a factorilor care perpetuează simptomele: de exemplu, prin rezolvarea problemelor sociale stresante sau prin practicarea relaxării. Medicul se poate oferi să revizuiască progresul, să prescrie (de exemplu) un medicament antidepresiv și, dacă este cazul, să trimită pentru fizioterapie sau tratamente psihologice precum TCC. Atitudinile rudelor ar putea fi nevoite să fie abordate dacă acestea au adoptat un rol supraprotector, întărind fără să vrea handicapul pacientului.

Tratamentul medicamentos

Medicamentele antidepresive sunt adesea utile, chiar dacă pacientul nu este deprimat (Caseta 10.26).

Principii generale de management pentru simptomele inexplicabile din punct de vedere medical

Luați o istorie completă de simpatie

Excludeți boala, dar evitați investigațiile sau trimiterile inutile

Căutați sindroame psihiatrice specifice tratabile

Demonstrați pacienților că credeți în plângerile lor

Stabiliți o relație de colaborare

Oferă o explicație pozitivă pentru simptome, incluzând, dar nu accentuând prea mult factorii psihologici

Încurajează revenirea la funcționarea normală

EBM 10'26 Antidepresive pentru simptome somatice Vl inexplicabile medical

„Există dovezi pentru eficacitatea medicamentelor antidepresive pentru pacienții cu simptome inexplicabile din punct de vedere medical”.

• Sumathipala A. Psychosom Med 2007; 69:889-900.

EBM 10'27 CBT pentru simptome somatice Vl inexplicabile medical

„CBT este eficient în mod constant (11 din 13 studii) într-un spectru de tulburări somatoforme. De asemenea, o scrisoare de consultație psihiatrică către medicul primar despre strategiile de gestionare a pacientului somatizant pare să îmbunătățească funcționarea fizică și să reducă costurile.

• Kroenke K. Psychosom Med 2007; 69:881-888.

Tratament psihologic

Există dovezi pentru eficacitatea TCC (caseta 10.27). Alte tratamente psihologice, cum ar fi IPT, pot avea, de asemenea, un rol.

Reabilitare

Acolo unde există dizabilitate cronică, în special în tulburarea disociativă (de conversie), reabilitarea fizică convențională poate fi cea mai bună abordare.

Îngrijire comună cu medicul de familie

Îngrijirea planificată continuă este necesară pentru pacienții cu simptome cronice intratabile, în special cei cu tulburare de somatizare. Revizuirea de către același specialist, presărată cu vizite la același medic de familie, este probabil cea mai bună modalitate de a evita retrimiterea multiplă inutilă pentru investigație, pentru a se asigura că aspectele tratabile ale problemelor pacientului, cum ar fi depresia, sunt gestionate activ și pentru a preveni demoralizarea medicului de familie.

Tulburare fictivă și simulare

Este important să distingem tulburările somatoforme de tulburările fictive și simularea.

Tulburare fictivă

Aceasta descrie producerea repetată și deliberată a semnelor sau simptomelor bolii pentru a obține îngrijiri medicale. Este neobișnuit. Un exemplu este scufundarea termometrelor în băuturi calde pentru a simula febra. Tulburarea prefăcută este de obicei medicală, dar poate fi o boală psihiatrică, cu raportări false de halucinații sau simptome de depresie.

sindromul Munchausen

Aceasta se referă la o formă cronică severă de tulburare fictică. Pacienții sunt de obicei mai în vârstă și bărbați, cu un stil de viață solitar, peripatet, în care călătoresc mult, uneori vizitând mai multe spitale într-o singură zi. Deși afecțiunea este rară, astfel de pacienți sunt memorați pentru că se prezintă atât de dramatic. Istoria poate fi suficient de convingătoare pentru a-i convinge pe medici să întreprindă investigații sau să inițieze un tratament, inclusiv o intervenție chirurgicală exploratorie. Este posibil să se urmărească istoricul pacientului și să se arate că acesta s-a prezentat în mod similar în altă parte, adesea schimbându-și numele de mai multe ori. Unele secții de urgență dețin liste cu astfel de pacienți.

Managementul se face prin confruntare blândă, dar fermă, cu dovezi clare de fabricare a bolii, împreună cu o ofertă de sprijin psihologic. Tratamentul este de obicei refuzat, dar recunoașterea afecțiunii poate ajuta la evitarea daunelor iatrogenice suplimentare.

Prelucrare

Falsificarea este o descriere a comportamentului, nu un diagnostic psihiatric. Se referă la simularea deliberată și conștientă a semnelor de boală și dizabilitate. Pacienţii au motive care le sunt clare, dar pe care le ascund medicilor. Exemplele includ evitarea responsabilităților împovărătoare (cum ar fi munca sau aparițiile în instanță) sau urmărirea câștigului financiar (cereri frauduloase pentru beneficii sau compensații). Falsificarea poate fi greu de detectat la evaluarea clinică, dar este sugerată de evaziunea sau inconsecvența istoricului.

Schizofrenie

Schizofrenia este o psihoză caracterizată prin iluzii, halucinații și lipsă de înțelegere. Schizofrenia acută se poate prezenta cu un comportament perturbat, iluzii marcate, halucinații și gândire dezordonată sau cu retragere socială insidioasă și alte așa-numite simptome negative și iluzii și halucinații mai puțin evidente. Prevalența este similară la nivel mondial, cu aproximativ 1%, iar tulburarea este mai frecventă la bărbați. Copiii unui părinte afectat au un risc de aproximativ 10% de a dezvolta boala, dar acesta crește la 50% dacă este afectat un geamăn identic. Vârsta obișnuită de debut este la jumătatea anilor douăzeci.

Etiologie

Există o contribuție genetică puternică, implicând probabil multe gene de susceptibilitate, fiecare cu efect mic. Cei mai buni candidați, cum ar fi disrupted in schizofrenia-1 (DISCI) și neuregulin-1 (NRG1), au o legătură de susținere, asociere, model animal și dovezi neurobiologice de bază. Factorii de risc de mediu includ complicațiile obstetricale și nașterea urbană. Tehnicile de imagistică cerebrală au identificat anomalii structurale subtile, inclusiv o mărire a ventriculilor laterali și o scădere generală a dimensiunii creierului (cu aproximativ 3% în medie), cu o reducere relativ mai mare a volumului lobului temporal (5-10%). Episoadele de schizofrenie acută pot fi precipitate de stresul social și, de asemenea, de canabis, care măresc turnover-ul și sensibilitatea dopaminei. În consecință, schizofrenia este acum privită ca o tulburare de neuro-dezvoltare, cauzată de anomalii ale dezvoltării creierului asociate cu predispoziție genetică și influențe timpurii ale mediului, dar precipitată de declanșatorii ulterioare.

Diagnostic

Schizofrenia se prezintă de obicei cu un episod acut și evoluează spre o stare cronică. Schizofrenia acută trebuie suspectată la orice individ cu un comportament bizar însoțit de iluzii și halucinații care nu se datorează bolii organice ale creierului sau abuzului de substanțe. Diagnosticul se pune pe motive clinice, cu

Simptome de prim rang ale schizofreniei acute

A = halucinații auditive - persoana a doua sau a treia/echo de la pensee

B = Difuzare, inserare/retragere de gânduri

C = Sentimente, impulsuri sau acte controlate (experiențe/fenomene de „pasivitate")

D = Percepție delirante (o anumită experiență este interpretată în mod bizar)

Simptome ale schizofreniei cronice (simptome negative)

Afect aplatizat (tocit).

Apatie și pierderea impulsului (avoliție)

Izolare socială/retragere (autism)

Sărăcia de vorbire (alogia)

Slabă îngrijire de sine

investigații utilizate în principal pentru a exclude boli organice ale creierului. Caracteristicile clinice caracteristice sunt enumerate în Caseta 10.28. Halucinațiile sunt de obicei auditive, deși pot apărea în orice modalitate senzorială. Ele implică de obicei voci din afara capului care vorbesc cu sau despre persoana respectivă. Uneori, vocile repetă gândurile persoanei. Pacienții pot descrie, de asemenea, „pasivitatea gândirii", trăită ca tulburări în intimitatea normală a gândirii – de exemplu, credința delirante că gândurile lor sunt „retrase" de la ei, poate „difuzate" altora și/sau gândurile străine fiind „inserate" în mintea lor. Alte simptome caracteristice sunt iluziile de control: a crede că emoțiile, impulsurile sau actele cuiva sunt controlate de alții. Un alt fenomen este percepția delirante, o iluzie care apare brusc alături de o percepție normală (ex. „Am văzut luna și am știut imediat că este rău"). Pot apărea multe alte simptome, mai puțin specifice, inclusiv tulburarea de gândire, care se manifestă prin vorbire de neînțeles și anomalii ale mișcării, cum ar fi cele în care pacientul poate deveni imobil sau poate adopta posturi incomode pentru perioade prelungite (catatonie).

Principalul diagnostic diferențial al schizofreniei (caseta 10.29) este:

Alte psihoze funcționale, în special depresia psihotică și manie, în care iluziile și halucinațiile sunt congruente cu o tulburare marcată a dispoziției (negative în depresie și grandioase în manie). Dacă caracteristicile schizofreniei și tulburării afective coexistă în egală măsură, se pune un diagnostic de tulburare schizoafectivă. Schizofrenia trebuie, de asemenea, diferențiată de tulburările delirante specifice care nu sunt asociate cu celelalte trăsături tipice ale schizofreniei.

Psihoze organice, inclusiv delir, în care există afectarea conștienței și pierderea orientării (nu se găsește în schizofrenie), de obicei cu halucinații vizuale și abuz de droguri, acesta din urmă în special la tineri. Schizofrenia trebuie diferențiată și de alte psihoze organice precum epilepsia lobului temporal, în care pot apărea halucinații olfactive și gustative.

Mulți dintre cei care suferă de schizofrenie acută dezvoltă o stare cronică în care acut,

așa-numitele simptome pozitive se rezolvă, sau cel puțin nu domină tabloul clinic, lăsând așa-zisele simptome negative care includ afectul contondent, apatia, izolarea socială, sărăcia de vorbire și îngrijirea de sine deficitară. Pacienții cu schizofrenie cronică pot manifesta, de asemenea, simptome pozitive, în special atunci când sunt stresați, și poate fi dificil pentru cei care nu cunosc pacientul să judece dacă acestea sunt sau nu semne ale unei recidive acute.

management

Schizofrenia din primul episod necesită, de obicei, internarea la spital, deoarece pacienților le lipsește înțelegerea că sunt bolnavi și nu sunt dispuși să accepte tratamentul. În unele cazuri, aceștia pot fi expuși riscului de a se răni pe ei înșiși sau pe alții. Recidivele acute ulterioare și schizofrenia cronică sunt acum gestionate de obicei în comunitate.

Tratamentul medicamentos

Agenții antipsihotici sunt eficienți împotriva simptomelor pozitive ale schizofreniei în majoritatea cazurilor. Acestea durează 2-4 săptămâni pentru a fi maxime eficiente, dar au unele efecte benefice la scurt timp după administrare. Tratamentul este apoi continuat în mod ideal pentru a preveni recidiva. La un pacient cu un prim episod de schizofrenie, acesta va fi de obicei timp de 1-2 ani, dar la pacienții cu episoade multiple, tratamentul poate fi necesar pentru mulți ani. Beneficiile tratamentului prelungit trebuie cântărite în raport cu efectele adverse, care includ efecte secundare extrapiramidale (EPSE) cum ar fi reacții distonice acute (care pot necesita tratament cu anticolinergice parenterale), acatizie, parkinsonism și diskinezie tardivă (mișcări anormale, de obicei ale feței, asupra cărora pacientul nu are control voluntar). Pentru utilizare pe termen lung, agenții antipsihotici sunt adesea administrați sub formă de injectare cu eliberare lentă (depozit) pentru a îmbunătăți aderența pacientului.

Creștere în greutate datorită creșterii apetitului

Efecte datorate blocării dopaminei*

Distonie acută • Dischinezie tardivă

Acatizie (motorie • Ginecomastie

neliniște) • Galactoree

Parkinsonism

Efecte datorate blocajului colinergic

Gură uscată • Constipație

Vedere încețoșată • Retenție urinară

Impotenţă

Reacții de hipersensibilitate

• Discrazii de sânge (neutropenie cu clozapină)

Complicații oculare (utilizare pe termen lung)

• Opacitățile corneene și ale cristalinului

Sunt disponibili un număr de agenți antipsihotici (caseta 10.30). Acestea pot fi împărțite în medicamente convenționale (tipice, de prima generație), cum ar fi clorpromazina și haloperidol, și medicamente mai noi sau atipice (de asemenea, așa-numitele noi sau de a doua generație), cum ar fi clozapina. Se crede că toate funcționează prin blocarea receptorilor de dopamină D2 din creier. Pacienții care nu au răspuns la medicamentele convenționale pot răspunde la agenți mai noi, care sunt, de asemenea, mai puțin probabil să producă EPSE nedorite, dar tind să provoace o creștere mai mare în greutate și tulburări metabolice, cum ar fi dislipidemia. Clozapina poate provoca, de asemenea, o agranulocitoză și, în consecință, necesită monitorizarea regulată a numărului de globule albe, inițial săptămânal. Detalii despre efectele secundare ale medicamentelor antipsihotice sunt enumerate în Caseta 10.31.

Efectele adverse grave ale medicamentelor antipsihotice includ:

Sindromul neuroleptic malign, care este un dar rar

stare gravă. Se caracterizează prin febră, tremor și rigiditate, instabilitate autonomă și confuzie. Rezultatele caracteristice de laborator sunt o creatinina fosfokinaza crescuta si leucocitoza. Medicamentul antipsihotic trebuie oprit imediat și trebuie oferită terapie de susținere, adesea într-o unitate de terapie intensivă. Tratamentul include asigurarea hidratării și reducerea hipertermiei. Dantrolene sodiu și bromocriptina pot fi de ajutor. Mortalitatea este 20% netratată și 5% cu tratament.

Prelungirea intervalului QTc, care poate fi asociată cu tahicardie ventriculară, torsada vârfurilor și moarte subită. Tratamentul este prin oprirea medicamentului, monitorizarea electrocardiogramei (ECG) și tratarea aritmiilor grave (p. 562).

Tratament psihologic

Tratamentul psihologic, inclusiv sprijinul general pentru pacient și familia acestuia, este acum văzut ca o componentă esențială a managementului. CBT poate ajuta pacienții să facă față simptomelor. Există dovezi că educația personală și/sau familială, atunci când este dată ca parte a unui pachet de tratament integrat, reduce rata de recădere.

Tratamentul social

După ce un episod acut de schizofrenie a fost controlat prin terapie medicamentoasă, poate fi necesară reabilitarea socială. Boala recurentă este probabil să provoace perturbarea relațiilor pacienților și a capacității acestora de a-și gestiona cazarea și ocupația; în consecință, ar putea avea nevoie de ajutor pentru a obține locuințe și locuri de muncă. Sunt necesare o revenire gradată la angajare și, uneori, o perioadă de cazare cu sprijin.

Pacienții cu schizofrenie cronică au dificultăți deosebite și pot avea nevoie de acomodare supravegheată pe termen lung. Acest lucru tinde acum să fie în locuințe adăpostite sau în cămine în comunitate. Pacienții pot beneficia, de asemenea, de un loc de muncă protejat dacă nu pot participa efectiv pe piața muncii. Contactul permanent cu un lucrător medical permite monitorizarea semnelor de recidivă, uneori ca parte a unei echipe multidisciplinare care lucrează la planuri convenite („abordarea programului de îngrijire"). Parțial din cauza tendinței de inactivitate, fumat și o dietă proastă, pacienții cu schizofrenie cronică prezintă un risc crescut de boli cardiovasculare, diabet și accident vascular cerebral și necesită îngrijire medicală proactivă, precum și psihiatrie.

Prognoză

Aproximativ un sfert dintre cei care dezvoltă un episod schizofrenic acut au un rezultat bun. O treime dezvoltă schizofrenie cronică, incapacitante, iar restul se recuperează în mare măsură după fiecare episod, dar suferă recăderi. Majoritatea nu vor lucra sau trăi independent. Tratamentul profilactic cu medicamente antipsihotice reduce rata de recădere în primii 2 ani după un episod de schizofrenie de la 50% la 10%. Schizofrenia este asociată cu sinuciderea, până la 1 din 10 pacienți ținându-și viața.

Delirul, demența și alte tulburări organice ar putea fi considerate a fi afecțiuni medicale mai degrabă decât tulburări psihiatrice, deoarece sunt rezultatul funcției reduse a creierului; ele sunt, totuși, incluse în clasificări psihiatrice și sunt uneori diagnosticate greșit deoarece se manifestă adesea cu comportament perturbat.

Delir

Delirul este frecvent în mediile medicale acute, în special la vârstnici și la pacienții aflați în dependență ridicată și în secțiile de terapie intensivă. Etiologia, evaluarea și managementul sunt descrise în capitolele 7 și 26.

Demenţă

Demența este un sindrom clinic caracterizat printr-o pierdere a funcției intelectuale dobândite anterior în absența tulburării excitării și afectează 5% dintre cei peste 65 de ani și 20% dintre cei peste 85 de ani. Este definită ca o afectare globală a funcției cognitive și este de obicei progresivă și ireversibilă. Deși memoria este cel mai afectată în stadiile incipiente, deficitele în funcția vizual-spațială, capacitatea de limbaj, concentrarea și atenția devin treptat evidente. Există multe cauze (caseta 10.32), dar boala Alzheimer și boala vasculară difuză sunt cele mai frecvente. Cauzele mai rare ale demenței ar trebui căutate în mod activ la pacienții mai tineri și la cei cu antecedente scurte.

Etiologie

Demența poate fi împărțită în tipuri „corticală" și „subcorticală", în funcție de caracteristicile clinice. Multe dintre bolile degenerative primare care provoacă demența au trăsături caracteristice care pot permite un diagnostic specific în timpul vieții. Boala Creutzfeldt-Jakob, de exemplu, este de obicei relativ rapid progresivă (peste luni), este asociată cu mioclon și demonstrează anomalii caracteristice la electroencefalogramă (EEG). Demența progresivă mai lent sunt mai greu de distins în timpul vieții, dar demența fronto-temporală se prezintă de obicei cu disfuncție focală (temporal sau frontal), iar demența cu corp Lewy se poate prezenta cu halucinații vizuale. Cursul poate ajuta, de asemenea, la distingerea tipurilor de demență, deoarece poate fi treptat (ca în boala Alzheimer) sau treptat (ca în demența vasculară).

Caracteristici clinice

Prezentarea obișnuită este cu o tulburare a personalității sau o disfuncție a memoriei. O anamneză atentă este esențială și este important să intervievezi atât pacientul, cât și un membru apropiat al familiei. Testele simple la pat, cum ar fi MMSE (p. 234), sunt utile în evaluarea naturii și severității deficitului cognitiv, deși uneori poate fi necesară o evaluare neuropsihologică mai intensă, mai ales dacă există incertitudine diagnostică. Este important să excludem o leziune focală a creierului. Acest lucru se realizează determinând că există tulburări cognitive în mai mult de o zonă. Evaluarea stării mentale este importantă pentru a căuta dovezi ale depresiei, care pot coexista cu sau poate provoca ocazional tulburări cognitive aparente.

Investigatii

Scopul este de a căuta cauze tratabile și de a estima prognosticul. Acest lucru se face folosind un set standard de investigații (caseta 10.33). Imagistica creierului poate exclude leziuni structurale potențial tratabile, cum ar fi hidrocefalia, tumora cerebrală sau hematom subdural cronic, deși singura anomalie observată de obicei este cea a atrofiei generalizate.

Dacă testele inițiale sunt negative, pot fi indicate investigații mai invazive, precum puncția lombară sau, rar, biopsia cerebrală.

management

Acesta are ca scop abordarea cauzelor tratabile și oferirea de sprijin pentru pacient și îngrijitori, dacă nu există un tratament specific. Dacă diagnosticul este demența de tip Alzheimer, inhibitorii anticolinesterazei și memantina pot opri progresia pentru un timp. Tratarea factorilor de risc vascular poate încetini deteriorarea demenței vasculare. Medicamentele psihotrope pot ajuta acolo unde există tulburări asociate de somn, percepție sau dispoziție, dar trebuie utilizate cu grijă din cauza unei mortalități crescute la pacienții care au fost tratați pe termen lung cu acești agenți. Sedarea nu este un substitut pentru o bună îngrijire pentru pacienți și îngrijitori sau, în etapele ulterioare, îngrijirea medicală rezidențială atentă. În Marea Britanie, legislația privind incapacitatea și sănătatea mintală poate fi necesară pentru a gestiona afacerile financiare și interne ale pacienților, precum și pentru a determina plasarea lor în siguranță.

La majoritatea pacienților

Imagistica capului (tomografie computerizată (CT) și/sau imagistică prin rezonanță magnetică (RMN))

Analize de sânge

Hemoleucograma completă, viteza de sedimentare a eritrocitelor

Uree și electroliți, glucoză

Calciu, teste ale funcției hepatice

Testele funcției tiroidiene

Vitamina B12

Testul Laboratorului de Cercetare a Bolilor Venerice (VDRL).

ANA, anti-dsDNA

Radiografia toracică

EEG

La pacienții selectați

Puncția lombară

serologia HIV

Biopsie cerebrală

boala Alzheimer

Boala Alzheimer este cea mai frecventă cauză de demență, dar este rară la vârsta sub 45 de ani.

Etiologie

Factorii genetici joacă un rol important și aproximativ 15% din cazuri sunt familiale. Cazurile familiale se împart în două grupe principale: boala cu debut precoce cu moștenire autosomal dominantă și un grup cu debut mai târziu a cărui moștenire este poligenă. Au fost descrise mutații în mai multe gene. Moștenirea uneia dintre alelele apolipoproteinei e (apo e4) este asociată cu un risc crescut de dezvoltare a bolii (de 2-4 ori mai mare la heterozigoți și de 6-8 ori la homozigoți). Prezența sa nu este, totuși, nici necesară, nici suficientă pentru dezvoltarea bolii, astfel încât screening-ul pentru prezența acesteia nu este util din punct de vedere clinic. Creierul din boala Alzheimer este macroscopic atrofic, în special cortexul cerebral și hipocampul. Histologic, boala se caracterizează prin prezența plăcilor senile și a încurcăturilor neurofibrilare în cortexul cerebral. Colorația histochimică demonstrează cantități semnificative de amiloid în plăci (Fig. 10.4), care de obicei colorează pozitiv pentru proteina ubiquitină, implicată în țintirea proteinelor nedorite sau deteriorate pentru degradare. Acest lucru a condus la sugestia că boala se poate datora unor defecte în capacitatea celulelor neuronale de a degrada proteinele nedorite. De asemenea, au fost descrise multe anomalii diferite ale neurotransmițătorilor. În special, există o afectare a transmiterii colinergice, deși

Fig. 10.4 Boala Alzheimer. Secțiune de neocortex colorată cu anticorp policlonal împotriva peptidei pA4 care prezintă depozite de amiloid în plăci din substanța creierului (săgeata A) și în pereții vaselor de sânge (săgeata B).

De asemenea, au fost descrise anomalii ale noradrenalinei, 5-HT, glutamatului și substanței P.

Caracteristici clinice

Caracteristica clinică cheie este afectarea capacității de a-și aminti informații noi. Prin urmare, pacienții prezintă o afectare treptată a memoriei, de obicei în asociere cu tulburări ale altor funcții corticale. Memoria pe termen scurt și pe termen lung sunt ambele afectate,

dar defectele primei sunt de obicei mai evidente. Mai târziu, în cursul bolii, trăsăturile tipice includ apraxia, afectarea văzuo-spațială și afazia. În stadiile incipiente ale bolii, pacienții pot observa aceste probleme, dar pe măsură ce boala progresează este obișnuit ca pacienții să nege că există ceva greșit (anosognozie). În această situație, pacienții sunt adesea aduși la asistență medicală de către îngrijitorii lor. Depresia este frecvent prezentă. Ocazional, pacienții devin agresivi, iar caracteristicile clinice pot fi agravate acut de boala fizică intercurrentă.

Investigatii si management

Investigația vizează excluderea cauzelor tratabile de demență (vezi Caseta 10.32), deoarece confirmarea histologică a diagnosticului are loc de obicei numai după deces. Nu există un tratament cunoscut, deși anticolinesterazele precum donepezilul, rivastigmina și galantamina și antagonistul receptorului NMDA, memantina, s-au dovedit a fi de un anumit beneficiu. Managementul constă în mare parte în oferirea unui mediu familiar pentru pacient și sprijin pentru îngrijitori. Mulți pacienți sunt depresivi, iar tratamentul cu medicamente antidepresive poate fi de ajutor.

Dementa fronto-temporala

Acest termen cuprinde o serie de sindroame diferite, inclusiv bolile Pick și afazia progresivă primară. Pacienții pot prezenta modificări de personalitate din cauza implicării lobului frontal sau cu tulburări de limbaj datorate implicării lobului temporal. Aceste boli sunt mult mai rare decât boala Alzheimer. Examenul histologic al creierului dezvăluie corpuri de incluziune citoplasmatică argirofilă a proteinei tau (t) mai degrabă decât ubiquitina ca în boala Alzheimer (Fig. 10.5). Memoria este relativ păstrată în stadiile incipiente. Nu există un tratament specific.

Demența cu corp Lewy

Aceasta este o tulburare neurodegenerativă caracterizată clinic prin demență și semne ale bolii Parkinson. Starea cognitivă fluctuează adesea și există o incidență mare a halucinațiilor vizuale. Persoanele afectate sunt deosebit de sensibile la efectele secundare ale medicamentelor anti-parkinsoniene și, de asemenea, la medicamentele antipsihotice. Afecțiunea este asociată cu acumularea de agregate proteice anormale în neuroni care conțin proteina a-sinucleină în asociere cu alte proteine, inclusiv ubiquitina (vezi Fig. 26.29, p. 1195). Afecțiunea este adesea moștenită și la pacienții afectați au fost identificate mutații ale genelor a-sinucleină și P-sinucleină. Nu există un tratament specific, dar agenții anticolinesterazici pot fi de ajutor.

Abuzul de alcool și dependența

Consumul de alcool asociat cu probleme sociale, psihologice și fizice constituie abuz. Criteriile pentru dependența de alcool, un termen mai restrâns, sunt prezentate în Caseta

10.34. Aproximativ un sfert dintre pacienții de sex masculin din secțiile medicale ale spitalelor generale din Marea Britanie au o problemă actuală sau anterioară cu alcoolul.

Etiologie

Disponibilitatea alcoolului și modelele sociale de consum par a fi cei mai importanți factori. Factorii genetici predispun la dependență. Majoritatea alcoolicilor nu au o tulburare psihică asociată, dar câțiva beau mult în încercarea de a ameliora anxietatea sau depresia.

Îngustarea repertoriului de băut

Prioritatea consumului de alcool față de alte activități (proeminentă)

Toleranță la efectele alcoolului

Simptome repetate de sevraj

Ameliorarea simptomelor de sevraj prin consumul suplimentar de alcool

Constrângere subiectivă de a bea

Restabilirea comportamentului de băut după abstinență

Diagnostic

Utilizarea abuzivă a alcoolului poate apărea în timpul istoricului pacientului, deși pacienții își pot reduce la minimum consumul. Se poate prezenta și prin efectele sale asupra unuia sau mai multor aspecte ale vieții pacientului, enumerate mai jos. Dependența de alcool se prezintă în mod obișnuit cu sevraj la cei internați în spital, deoarece aceștia nu își mai pot menține aportul ridicat de alcool în acest cadru.

Complicațiile abuzului cronic de alcool

Problemele sociale includ absenteismul de la locul de muncă, șomajul, tensiunile conjugale, abuzul asupra copiilor, dificultățile financiare și problemele cu legea, cum ar fi violența și infracțiunile rutiere.

Depresia este frecventă. Alcoolul are un efect depresiv direct, iar consumul excesiv de alcool creează numeroase probleme sociale. Tentativa de sinucidere și completă sunt asociate cu abuzul de alcool.

Anxietatea este ameliorată de alcool pe termen scurt.

Persoanele care sunt anxioase din punct de vedere social pot consuma alcool în acest fel și pot dezvolta dependență. În schimb, sevrajul de alcool crește anxietatea.

Halucinoza alcoolică este o afecțiune rară în care indivizii alcoolici experimentează halucinații auditive în stare de conștiență clară.

Sevrajul de alcool este descris în Caseta 10.35.

Simptomele devin de obicei maxime

2-3 zile după ultima băutură și poate include convulsii („rum se potrivește").

Delirium tremens este o formă de delir asociată cu sevrajul sever de alcool. Are o mortalitate și morbiditate semnificative (vezi Caseta 10.35).

Efecte asupra creierului

Trăsăturile familiare ale beției sunt ataxia, vorbirea greșită, incontinența emoțională și agresivitatea. Băutorii foarte mari pot experimenta perioade de amnezie pentru evenimentele care au avut loc în timpul crizelor de ebrietate, denumite „penurii alcoolice". Alcoolismul consacrat poate duce la demența alcoolică, o afectare cognitivă globală asemănătoare cu boala Alzheimer, dar care nu progresează și se poate chiar îmbunătăți dacă pacientul devine abstinent. Efectele indirecte asupra comportamentului pot rezulta din accidentarea capului, hipoglicemie și encefalopatie (p. 941).

Un efect rar, dar important, al abuzului cronic de alcool este sindromul Wernicke-Korsakoff. Această tulburare organică a creierului rezultă din deteriorarea corpurilor mamilare, a nucleilor dorsomediali ai talamusului și a zonelor adiacente de substanță cenușie periventriculară, cauzată de o deficiență de tiamină (vitamina B1), care de cele mai multe ori rezultă din consumul îndelungat de alcool și o dietă inadecvată. Poate apărea și din malabsorbție sau chiar vărsături prelungite. Fără tratament prompt (vezi mai jos), prezentarea acută a encefalopatiei Wernicke (nistagmus, oftalmoplegie, ataxie și confuzie) poate evolua către deficitele ireversibile ale sindromului Korsakoff (deficiențe severe de memorie pe termen scurt și confabulație, precum și reducerea transketolazei hematiilor). La cei care mor în stadiul acut, examenul microscopic al creierului arată hiperemie, hemoragii petehiale și proliferare astrocitară.

Consecințele abuzului cronic de alcool

Intoxicație acută

Tulburări emoționale și comportamentale

Probleme medicale: hipoglicemie, aspirație de vărsături, depresie respiratorie

Complicații ale altor probleme medicale

Accidente, răni suferite în lupte

Fenomene de retragere

Simptome psihologice: neliniște, anxietate, atacuri de panică

Simptome autonome: tahicardie, transpirație, dilatarea pupilei, greață, vărsături

Delirium tremens: agitație, halucinații, iluzii, iluzii

Convulsii

Utilizare dăunătoare

Consecințe medicale

Neurologice: neuropatie periferică, degenerescență cerebeloasă, hemoragie cerebrală, demență

Hepatic: modificări grase și ciroză, cancer la ficat

Gastrointestinale: esofagită, gastrită, pancreatită, cancer esofagian, sindrom Mallory-Weiss, malabsorbție, varice esofagiene

Respiratorie: tuberculoză pulmonară, pneumonie

Piele: nevi de păianjen, eritem palmar, contracturi Dupuytren, telangiectazii

Cardiac: cardiomiopatie, hipertensiune arterială

Musculo-scheletice: miopatie, fracturi

Endocrin si metabolic: sindrom pseudo-Cushing, hipoglicemie, guta

Reproducere: hipogonadism, sindrom alcoolic fetal, infertilitate

Consecințe psihice și cerebrale

Depresie

Halucinoza alcoolica

„Pane de curent" alcoolice

Encefalopatia Wernicke: nistagmus, oftalmoplegie, ataxie, confuzie

Sindromul Korsakoff: deficite de memorie pe termen scurt, confabulare

Efecte asupra altor organe

Acestea sunt proteice și practic orice organ poate fi implicat (vezi Caseta 10.35). Aceste efecte sunt discutate în detaliu în capitolele relevante.

Management și prognostic

Pentru persoana care abuzează de alcool, furnizarea de informații clare de la un medic despre efectele nocive ale alcoolului și nivelurile sigure de consum este adesea tot ceea ce este necesar. În cazuri mai grave, pacienții pot fi sfătuiți să modifice activitățile de petrecere a timpului liber sau să-și schimbe locul de muncă pentru a-i ajuta să-și reducă consumul. Tratamentul psihologic este utilizat pentru pacienții care au recidive recurente și este de obicei disponibil în centre specializate. Sprijin pentru oprirea consumului de alcool este oferit și de organizații de voluntari, cum ar fi Alcoolicii Anonimi (AA) din Marea Britanie.

Sindroamele de sevraj la alcool pot fi prevenite sau tratate odată stabilite, cu benzodiazepine. Pot fi necesare doze mari (de exemplu diazepam 20 mg de 4 ori pe zi), eliminate pe o perioadă de 5-7 zile, după cum

simptomele dispar. Prevenirea sindromului Wernicke-Korsakoff necesită utilizarea imediată a unor doze mari de tiamină, care se administrează inițial parenteral sub formă de Pabrinex (două fiole de 3 ori pe zi timp de 48 de ore) și apoi pe cale orală (100 mg de 3 ori pe zi). Nu există tratament pentru sindromul Korsakoff odată ce acesta a apărut. Riscul de reacții adverse, cum ar fi depresia respiratorie cu benzodiazepine și anafilaxia cu Pabrinex, este mic atunci când este cântărit în raport cu riscurile lipsei de tratament.

Acamprosatul (666 mg de 3 ori pe zi) poate ajuta la menținerea abstinenței prin reducerea dorinței de alcool. Disulfiram (200-400 mg pe zi) poate fi administrat ca factor de descurajare pacienților care au dificultăți în a rezista impulsului de a bea după ce au devenit abstinenti. Blochează metabolismul alcoolului, determinând acumularea de acetaldehidă. Când se consumă alcool, urmează o reacție neplăcută, cu cefalee, înroșire și greață. Disulfiram este întotdeauna un adjuvant al altor tratamente, în special psihoterapia de susținere. Tratamentul cu antidepresive poate fi necesar dacă depresia este severă sau nu se rezolvă prin abstinență. Antipsihoticele (de exemplu clorpromazină 100 mg de 3 ori pe zi) sunt necesare pentru halucinoza alcoolică. Deși un astfel de tratament poate avea succes, există o rată mare de recidivă.

Abuzul cronic de alcool crește foarte mult riscul de deces prin accidente, boli și sinucidere (p. 100).

Tulburare de abuz de substanțe

Dependența și utilizarea abuzivă a medicamentelor, atât ilegale, cât și prescrise, reprezintă o problemă majoră la nivel mondial. Drogurile de abuz sunt descrise în detaliu în Capitolul 9. Ele pot fi grupate după cum urmează.

Sedative

Acestea dau naștere în mod obișnuit la dependență fizică, ale cărei manifestări sunt toleranța și un sindrom de sevraj. Medicamentele includ benzodiazepine, opiacee (inclusiv morfină, heroină, metadonă și dihidrocodeină) și barbiturice (acum rar prescrise). Supradozajul cu opiacee și benzodiazepine poate fi fatal, în primul rând ca urmare a depresiei respiratorii (cap. 9). Sevrajul de la opiacee este notoriu neplăcut, iar retragerea de la benzodiazepine (Caseta 10.36) și barbiturice poate provoca convulsii.

Consumatorii de opiacee intravenos sunt predispuși la infecții bacteriene, hepatită B (p. 950), hepatită C (p. 954) și infecție cu HIV (cap. 14) prin contaminarea cu ac. Supradozajul accidental este frecvent, în principal din cauza potenței variate și incerte a livrărilor ilicite de drog. Sindromul de sevraj, care poate debuta în 12 ore de la ultima utilizare, prezintă poftă intensă, rinoree, lacrimare, căscat, transpirație, frison, piloerecție, vărsături, diaree și abdominale.

crampe. Examenul relevă tahicardie, hipertensiune arterială, midriază și înroșire a feței.

Stimulante

Medicamentele stimulatoare includ amfetaminele și cocaina. Sunt mai puțin periculoase decât sedativele în supradozaj, deși pot provoca probleme cardiace și cerebrovasculare prin efectele lor presoare. Sindroamele de dependență fizică nu apar, dar sevrajul determină o scădere a stării de spirit rebound și poate da naștere la o poftă intensă de utilizare ulterioară, în special în orice formă de drog cu debut și compensare rapidă a efectului, cum ar fi cocaina crack. Ingestia cronică poate provoca o psihoză paranoidă asemănătoare cu schizofrenia. O „psihoză toxică” (delir) poate să apară cu niveluri ridicate de consum, iar halucinațiile tactile (formicare) pot fi proeminente.

Halucinogene

Halucinogenele sunt un grup disparat de medicamente care provoacă tulburări senzoriale proeminente. Acestea includ canabis, ecstasy, dietilamida acidului lisergic (LSD) și psilocibina (ciuperci magice). O stare de confuzie toxică poate apărea după un consum intens de canabis. Episoadele psihotice acute sunt bine recunoscute, în special la cei cu antecedente familiale sau personale de psihoză, și există dovezi că utilizarea intensă prelungită crește riscul de a dezvolta schizofrenie. Psihoze paranoide au fost raportate în asociere cu extaz. O psihoză cronică a fost, de asemenea, raportată după consumul regulat de LSD.

Solvenți organici

Inhalarea solventului (glue sniffing) este populară în unele grupuri de adolescenți. Solvenții produc intoxicație acută caracterizată prin euforie, excitare, amețeli și senzație de plutire. Inhalarea ulterioară duce la pierderea conștienței; moartea poate apărea din cauza efectului

toxic direct al solventului sau prin asfixiere dacă substanța este inhalată dintr-o pungă de plastic.

Etiologie

Mulți dintre factorii etiologici ai abuzului de alcool se aplică și dependenței de droguri. Principalii factori sunt presiunile culturale, în special în cadrul unui grup de egali, și disponibilitatea unui medicament. În cazul unor medicamente, supraprescrierea medicală (de exemplu, a opiaceelor sintetice) a crescut disponibilitatea acestora, dar s-a înregistrat și o scădere relativă a prețului drogurilor ilegale. Majoritatea consumatorilor de droguri iau o serie de droguri - așa-numitul poliabuz de droguri.

Diagnostic

Ca și în cazul alcoolului, diagnosticul fie poate fi evident din istoric, fie poate fi pus doar odată ce pacientul prezintă o complicație. Screeningul medicamentos al probelor de urină sau sânge poate fi valoros în confirmarea diagnosticului, mai ales dacă pacientul persistă în negare.

Management și prognostic

Primul pas este de a determina dacă pacienții doresc să înceteze utilizarea medicamentului. Dacă nu o fac, ei pot beneficia în continuare de sfaturi despre cum să minimizeze daunele din obiceiul lor: de exemplu, cum să obțină și să folosească ace curate pentru cei care se injectează. Pentru cei care sunt dependenți fizic de medicamente sedative, prescrierea de înlocuitori (folosind metadonă, de exemplu, în dependența de opiacee) poate ajuta la stabilizarea vieții lor suficient pentru a permite o

reducerea treptată a dozelor până la abstinență. Unele unități de specialitate oferă detoxifiere pentru pacienți internați. Pentru detalii despre managementul medical al supradozajului, vezi capitolul 9.

Medicamentul lofexidina, un agonist cu acțiune centrală, poate fi util în tratarea simptomelor autonome ale sevrajului la opiacee, la fel ca și clonidina, deși aceasta prezintă un risc de hipotensiune arterială și este cel mai bine utilizată de specialiști. Antagoniștii opiaceelor cu acțiune prelungită, cum ar fi naltrexona, pot avea, de asemenea, un loc, din nou în mâinile specialiștilor, în blocarea efectelor euforizante ale opiaceului, reducând astfel dependența.

În unele cazuri, retragerea completă a opiaceelor nu are succes și pacientul funcționează mai bine dacă este menținut cu doze regulate de metadonă orală în ambulatoriu. Această

decizie de a prescrie metadonă pe termen lung ar trebui luată numai de un specialist și efectuată sub supraveghere pe termen lung la un centru specializat de tratament medicamentos.

Prescrierea de substitut nu este nici necesară, nici posibilă pentru halucinogene și stimulente, dar principiile de management sunt aceleași cu cele care ar trebui să însoțească prescrierea pentru sedative. Acestea includ identificarea problemelor asociate cu abuzul de droguri care pot servi la menținerea acestuia și intervenția acolo unde este posibil. Intervenția poate fi îndreptată către boli fizice, comorbidități psihiatrice, probleme sociale sau dizarmonie familială.

Pacienții recidivante și cei cu complicații trebuie îndrumați către servicii specializate în abuz de droguri. Sprijinul poate fi oferit și de grupuri de autoajutorare și de organisme de voluntari, cum ar fi Narcotics Anonymous din Marea Britanie.

Tulburări de personalitate

Personalitatea se referă la setul de caracteristici și trăsături comportamentale care descriu cel mai bine modelele de interacțiune ale unui individ cu lumea. Intensitatea anumitor trăsături variază de la persoană la persoană, deși multe, cum ar fi timiditatea sau iritabilitatea, sunt afișate într-o oarecare măsură de majoritatea oamenilor.

O tulburare de personalitate (TP) este diagnosticată atunci când personalitatea unui individ provoacă probleme persistente și severe persoanei sau altora. De exemplu, anxietatea poate fi atât de pronunțată încât individul se aventurează rar în orice situație în care îi este frică de control. Trăsăturile antisociale, cum ar fi nerespectarea bunăstării celorlalți și lipsa de vinovăție cu privire la efectele adverse ale acțiunilor cuiva asupra celorlalți, dacă sunt pronunțate, pot duce la daune altora și la acte criminale.

PD este clasificată în mai multe subtipuri (cum ar fi instabilă emoțional, antisocial sau schizotipală), în funcție de trăsăturile comportamentale specifice în cauză. Un pacient care îndeplinește criteriile de diagnostic pentru un subtip îndeplinește de obicei criteriile pentru alte două sau trei. Deoarece alocarea unui anumit subtip oferă puține îndrumări pentru management sau prognostic, clasificarea are o valoare limitată. PD însoțește în mod obișnuit alte afecțiuni psihiatrice, făcând tratamentul acestora din urmă mai dificil și, prin urmare, afectând prognosticul acestora.

Etiologie

Unele tulburări de personalitate par să aibă un aspect moștenit (în special tipurile paranoide și schizotipale), dar cele mai multe sunt legate mai clar de o educație nesatisfăcătoare și de experiențe adverse din copilărie.

Management și prognostic

Tulburările de personalitate persistă de obicei pe tot parcursul vieții și nu sunt tratate cu ușurință. Cu toate acestea, ele devin adesea mai puțin extreme odată cu vârsta. Opțiunile de

tratament sunt limitate, dar există unele dovezi că PD instabilă emoțional poate răspunde și la terapia comportamentală dialectică (un tip intensiv de TCC). PD anxioasă (evitantă) și obsesivă (anankastică) poate beneficia de pe urma prescripției de medicamente anxiolitice, în timp ce PD paranoidă/schizotipală poate beneficia de tratament cu doze mici de agenți antipsihotici.

Tulburări de alimentație

Există două tulburări de alimentație bine definite, anorexia nervoasă (AN) și bulimia nervoasă (BN); au unele caracteristici care se suprapun. Nouăzeci la sută din cazuri sunt femei. Există o prevalență mult mai mare a comportamentului alimentar anormal în populație care nu îndeplinește criteriile de diagnostic pentru AN sau BN. În societățile dezvoltate, obezitatea este, fără îndoială, o problemă mult mai mare, dar este de obicei considerată a fi mai mult o tulburare a stilului de viață sau fiziologie decât o tulburare psihiatrică.

Anorexia nervoasă

Există o scădere semnificativă în greutate, rezultată din evitarea alimentelor, adesea în combinație cu excesul, purjare, exerciții fizice excesive sau utilizarea de diuretice și laxative. Imaginea corpului este profund perturbată, astfel încât, în ciuda emaciației, pacienții se simt în continuare supraponderali și sunt îngroziți de creșterea în greutate. Aceste preocupări sunt intense și omniprezente, iar credințele false pot fi ținute cu o convingere care se apropie de delirant. Anxietatea și simptomele depresive sunt însoțiri comune. Părul pufos (lanugo) se poate dezvolta pe spate, antebrațe și obraji. Foametea extremă este asociată cu o gamă largă de modificări corporale fiziologice și patologice. Toate sistemele de organe pot fi afectate, deși cele mai grave probleme sunt cardiace și osoase (caseta 10.37).

Etiologie

Acest lucru este necunoscut, dar include probabil factori genetici și de mediu, inclusiv, în multe societăți, presiunea socială asupra femeilor pentru a fi slabe.

Diagnostic

Afecțiunea apare de obicei în adolescență, cu o preponderență feminină marcată. Criteriile de diagnosticare sunt prezentate în Caseta 10.38. Diagnosticul diferențial este de la alte cauze ale pierderii în greutate, inclusiv tulburări psihiatrice, cum ar fi depresia, și afecțiuni medicale, cum ar fi boala inflamatorie intestinală, malabsorbție, hipopituitarism și cancer. Diagnosticul se bazează pe o teamă pronunțată de grasime în ciuda faptului că este slabă și pe absența unor cauze alternative de slăbire.

Management și prognostic

Scopurile managementului sunt de a asigura bunăstarea fizică a pacientului, ajutându-i în același timp să se îngrașească, abordând convingerile și comportamentele care mențin

Consecințele medicale ale tulburărilor de alimentație

Anomalii ECG: inversarea undei T, deprimarea ST și intervalul QTc prelungit

Aritmii, inclusiv bradicardie sinusală profundă și tahicardie ventriculară

hematologic

Anemie, trombocitopenie și leucopenie

Endocrin

Întârziere sau arest la pubertare

Întârziere de creștere și statură mică

amenoree

Stare eutiroidiană bolnavă

Metabolic

Uremie

Calculii renali

Osteoporoza

Gastrointestinal

Constipație

Teste anormale ale funcției hepatice

Criterii de diagnostic pentru tulburările de alimentație

Anorexia nervoasă

Pierdere în greutate de cel puțin 15% din greutatea corporală totală (sau indicele de masă corporală < 17,5)

Evitarea alimentelor bogate in calorii

Distorsiunea imaginii corpului, astfel încât pacienții să se considere grasi chiar și atunci când sunt extrem de subponderali

Amenoree de cel puțin 3 luni

Bulimia nervoasă

Crize recurente de alimentație excesivă

Lipsa stăpânirii de sine asupra alimentației în timpul consumului excesiv

Vărsături auto-induse, epurare sau dietă după excese

Greutatea menținută în limite normale

greutate redusă. Tratamentul se face de obicei în regim ambulatoriu, tratamentul internat fiind indicat doar dacă scăderea în greutate este insolubilă și severă (de exemplu, mai puțin de 65% din normal), sau dacă există riscul decesului din cauza complicațiilor medicale sau prin sinucidere. Există o bază limitată de dovezi pentru tratament, deși CBT și terapia de familie sunt utilizate în mod obișnuit. Medicamentele psihotrope sunt de puține beneficii, cu excepția celor cu tulburare depresivă comorbidă clară.

Creșterea în greutate se realizează cel mai bine într-un mod colaborativ. Admiterea și realimentarea obligatorii (inclusiv hrănirea cu sondă) sunt foarte ocazional recurs la care pacienții sunt expuși riscului de deces și alte măsuri au eșuat. Deși acest lucru poate produce o îmbunătățire pe termen scurt a greutății, probabil că nu schimbă prognosticul pe termen lung. Aproximativ 20% dintre pacienții cu AN au un rezultat bun, alți 20% dezvoltă o tulburare cronică intratabilă, iar restul au un rezultat intermediar. Există o rată a mortalității pe termen lung de 10-20%, fie din cauza complicațiilor înfometării, fie din cauza sinuciderii.

Bulimia nervoasă

În BN, pacienții sunt de obicei la sau aproape de greutate normală (spre deosebire de AN), dar manifestă o frică morbidă de grăsime asociată cu comportamentul alimentar dezordonat. Aceștia se angajează în mod recurent să mănânce, adesea urmate de măsuri corective, cum ar fi vărsăturile autoinduse. Prevalența este similară sau ușor mai mare decât cea a AN, dar doar o mică parte dintre bolnavi ajung la serviciile de tratament.

Diagnostic

BN începe de obicei mai târziu în adolescență decât AN și este chiar mai predominant o boală feminină. Criteriile de diagnosticare sunt prezentate în Caseta 10.38. Semnele fizice ale vărsăturilor repetate auto-induse includ dinți cu sâmburi (din acidul gastric), calusuri pe degete („semnul lui Russell") și mărirea glandei parotide. Există multe complicații fizice asociate, inclusiv consecințele dentare și esofagiene ale vărsăturilor repetate, precum și anomalii electrolitice, aritmii cardiace și probleme renale (vezi Caseta 10.37).

Management și prognostic

CBT realizează îmbunătățiri atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. Auto-ajutorarea ghidată și psihoterapia interpersonală pot fi, de asemenea, de valoare. Există, de asemenea,

dovezi pentru beneficiul SSRI, fluoxetină, deși pot fi necesare doze mari (60 mg pe zi) și cure lungi (1 an); aceasta pare să fie independentă de efectul antidepresiv.

Bulimia nu poartă mortalitatea asociată cu AN și puțini bolnavi dezvoltă anorexie. La o urmărire de 10 ani, aproximativ 10% sunt încă bolnavi, 20% au un grad subclinic de BN, iar restul și-au revenit.

Tulburări puerperale

Există trei tulburări psihice comune care apar după naștere. Atunci când gestionați aceste condiții, este important să luați în considerare întotdeauna atât mama, cât și copilul, precum și relația lor (Caseta 10.39).

Blues post-partum

Acestea se caracterizează prin iritabilitate, dispoziție labilă și lacrimi. Majoritatea femeilor sunt afectate într-o oarecare măsură. Simptomele încep la scurt timp după naștere, ajung la vârf în aproximativ a patra zi și apoi dispar. Ele pot fi legate de modificări hormonale sau psihologice asociate cu nașterea. Nu este nevoie de tratament, în afară de a liniști mama.

• Luați în considerare întotdeauna efectele tulburării psihice și

• Litiul, carbamazepina și valproatul sunt semnificative

Cele mai multe cazuri de stare de spirit scăzută post-partum („blues") sunt tranzitorii

Cu toate acestea, starea de spirit scăzută persistentă poate indica depresie

• Psihoza puerperală necesită de obicei internare psihiatrică

Depresia postpartum

Acest lucru apare la 10-15% dintre femei și în decurs de o lună de la naștere. Femeile cu antecedente de depresie sunt expuse riscului. Explicația și asigurarea sunt importante. Ar trebui luate în considerare tratamentele psihologice și medicamentoase obișnuite pentru depresie, precum și ajutorul practic pentru îngrijirea copiilor. Dacă este necesară internarea în spital, în mod ideal ar trebui să fie la o unitate pentru mamă și copil. Sunt probabile episoade suplimentare de depresie, atât după naștere, cât și ca răspuns la alți factori de stres.

Psihoza puerperală

Aceasta are debutul în primele 2 săptămâni după naștere. Este o complicație rară, dar gravă, care afectează aproximativ 1 din 500 de femei și ia, de obicei, forma unei psihoze maniacale sau depresive. Există o asociere cu un istoric personal sau familial de tulburare bipolară. Delirul este rar cu managementul obstetric modern, dar ar trebui să fie luat în considerare

în diagnosticul diferențial. Poate fi necesară admiterea într-o unitate de psihiatrie pentru mamă și copil. Managementul depinde de tipul de psihoză care se prezintă. În plus, este important să se ia în considerare bunăstarea bebelușului, mai ales dacă mama are idei de a-i face rău. Dacă da, riscul pentru copil trebuie evaluat și, dacă este necesar, copilul îndepărtat temporar. Majoritatea femeilor se recuperează, dar au un risc crescut (25%) de psihoză puerperală la următoarea sarcină și un risc de 50% pe viață.

PSIHIATRIA ȘI LEGEA

Medicina se desfășoară într-un cadru juridic, format din legislație (lege statutară) elaborată de parlament sau alte organe de conducere și drept comun (jurisprudență) construită din hotărâri judecătorești de-a lungul timpului. Psihiatria este similară cu alte ramuri ale medicinei în aplicabilitatea dreptului comun, dar diferă prin aceea că pacienții cu tulburări psihice pot fi, de asemenea, supuși cerințelor legislative de a rămâne în spital sau de a urma tratamentele pe care le refuză, cum ar fi administrarea de medicamente antipsihotice unui pacient cu schizofrenie acută care nu are perspicacitate și ale cărui simptome și/sau comportament prezintă un risc pentru sine sau pentru alții.

Regatul Unit are trei acte diferite privind sănătatea mintală, care acoperă Anglia și Țara Galilor, Scoția și Irlanda de Nord, și toate acestea au fost revizuite recent. Alte țări pot avea prevederi foarte diferite. Este important ca practicienii să fie familiarizați cu dispozițiile relevante care se aplică în jurisdicțiile lor și care pot apărea în mediile clinice în care lucrează.

Toate țările care alcătuiesc Regatul Unit au introdus, de asemenea, Acte privind incapacitatea în ultimii ani, cu prevederi detaliate care acoperă tratamentele medicale pentru pacienții incapabili de consimțământ, indiferent dacă această incapacitate este cauzată de o boală fizică sau psihică. În general, principiul călăuzitor din dreptul britanic este că oamenii ar trebui să fie liberi să ia propriile decizii cu privire la tratamentul medical, cu excepția cazului în care capacitatea lor de a decide este afectată de o boală mintală sau incapacitate fizică și în cazul în care există riscuri clare pentru sănătatea și siguranța lor sau a altora. Orice restricții sau constrângeri aplicate ar trebui să fie minimul necesar și ar trebui să fie aplicate doar atât timp cât este necesar; ar trebui să existe și dispoziții pentru contestații și supraveghere.

Informații suplimentare

Cărți

Harrison P, Geddes J, Sharpe M. Note de curs despre psihiatrie. a 10-a edn. Oxford: Blackwell Science; 2010.

Johnstone EC, Owens DGC, Lawrie SM, et al (eds). Însoțitor de studii psihiatrice. a 8-a edn. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2009.

Site-uri web

http://cebmh.warne.ox.ac.uk/cebmh/ Site-ul web al Centrului pentru Sănătate Mintală bazată pe dovezi.

www.depressionalliance.org Informații despre depresie. www.niaaa.nih.gov/ Informații despre alcoolism. www.rcpsych.ac.uk/info/index.htm Colegiul Regal al

Psihiatri: informații despre sănătatea mintală.

www.who.int/mental_health/ Site-ul web al OMS despre sănătatea mintală și tulburările cerebrale.

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

GG Dark

AR Abdul Razak

Oncologie

11

EXAMENUL CLINIC AL PACIENTULUI CANCER

Sânul

Legarea pielii A deasupra mameloanului

Sindromul Cushing A la un pacient cu producție ectopică de hormon adrenocorticotrofic (ACTH)

Faţă

Paloare conjunctivală Icter, icter Sindrom Horner Caracteristici cushingoide

Semne ale fumatului Paloare Tiloza palmelor

Ganglioni limfatici

Gât Supraclavicular Axilar Antecubital Inghinal Para-aortic

Bâta cu degetele A
în cancerul pulmonar

Observare

Modificări ale pielii Ascita

Aspect cushingoid Cașexie

Deshidratare

^0 Cardiovasculare

Obstrucția venei cave superioare (SVC).

Fibrilatie atriala Revarsat pericardic Hipo-/hipertensiune

cu o masă mediastinală

^9 Respiratorie

Stridor Consolidation Revărsat pleural

^0 Abdomen

Cicatrici chirurgicale Nodul ombilical Masă în epigastru Peristaltism vizibil Distensie abdominală Ascita Hepatomegalie Splenomegalie Masă renală Masă pelvină sau anexală

A Ascită (carcinom ovarian)

^0 Neurologic

Semne neurologice focale

Deficit senzorial

Compresia măduvei spinării

Deficit de memorie Schimbarea personalității

^0 Studiu scheletic

Sensibilitatea oaselor focale (pelvis, coloana vertebrală, oase lungi) Sensibilitatea încheieturii mâinii (osteoartropatie pulmonară hipertrofică)

^0 Periferia

Sensibilitate la gambe, tromboză venoasă

Clubbing (dacă este prezent în mâini)

Examenul clinic al pacientului cu cancer

m Examenul abdominal

Există cicatrici de la operațiile anterioare?

Este ombilicul evertit, sugerând ascită?

Există un nodul ferm la ombilic din cauza metastazei cancerului ovarian sau gastric, care provoacă un nodul surorii Mary Joseph?

Există hepatomegalie netedă - posibil cancer hepatic primar sau insuficiență cardiacă?

Este ficatul ferm sau nobili, ceea ce sugerează metastaze?

Ascita este prea tensionată pentru a demonstra hepatomegalie?

Sunt alte mase palpabile în abdomen?

Există semne de obstrucție sau ileus paralitic cu absența zgomotelor intestinale?

Palpați pentru ganglioni inghinali (ocazional implicați în cancerul ovarian)

Percus pentru tocitatea flancurilor și tocitatea schimbătoare

Efectuați examinări vaginale și rectale pentru a detecta mase anexe sau rectale

Fșj Examenul ganglionilor limfatici

Supraclaviculară

Axilar

epitrohlear

Inghinal

Femural

fosa poplitea

Preauriculare

Parotidă

Submandibulară

Submental

Cervical anterior

Cervical posterior

Supraclaviculară

[5) Obstrucția venei cave superioare

Distensia venoasă a gâtului

Puls venos jugular crescut, dar nepulsatil

Distensia venoasă a peretelui toracic

Edem facial

Cianoză

Pletor de față

Edemul brațelor

fsj Revărsat pericardic

tahicardie

Scăderea tensiunii arteriale

Creşterea presiunii venoase jugulare

Sunete înăbușite ale inimii

semnul lui Kussmaul

Revărsat pleural drept mare

Cancerul este o problemă globală semnificativă de îngrijire a sănătății, cu o incidență estimată la nivel mondial de 10 milioane de cazuri noi pe an, dintre care 46% sunt în ţările dezvoltate. Mortalitatea este mare, cu peste 7 milioane de decese pe an. Costurile globale și impactul socioeconomic sunt considerabile. Cele mai frecvente afecţiuni maligne de organe solide apar în plămâni, sâni și tractul gastrointestinal (Fig. 11.1), dar cea mai comună formă la nivel mondial este cancerul de piele. Tutunul este un factor major în etiologia a 30% dintre cancerele, inclusiv cele ale plămânilor, nazofaringelui, vezicii urinare și rinichilor, iar acestea ar putea fi prevenite prin renunțarea la fumat. Dieta și alcoolul contribuie la încă 30% din cazurile de cancer, inclusiv cele de stomac, colon, esofag, sân și ficat. Modificarea stilului de viață le-ar putea reduce dacă ar fi luate măsuri pentru a evita grăsimea animală și carnea roșie, reducerea alcoolului, creșterea fibrelor, consumul de fructe și legume proaspete și evitarea obezităţii. Infecţiile reprezintă încă 15% dintre cancerele, inclusiv cele de col uterin, stomac, ficat, nazofaringe și vezică urinară, iar unele dintre acestea ar putea fi prevenite prin controlul infecţiilor și vaccinare.

CELE ZECE SEMNELE ALE CANCERULUI

Formarea și creșterea cancerului constituie un proces în mai multe etape, în timpul căruia mutaţiile genice care apar secvenţial au ca rezultat formarea unei celule canceroase. Pentru ca celulele să inițieze carcinogeneza cu succes, ele necesită caracteristici cheie, denumite în mod colectiv semnele distinctive ale cancerului.

Instabilitatea și mutația genomului

Mutaţiile genetice aleatorii apar continuu în toate celulele corpului și foarte rar conferă o selectivitate

Fig. 11.1 Cele mai frecvent diagnosticate cancere în Marea Britanie. (NHL = limfom non-Hodgkin) Statistici de pe site-ul web Cancer Research UK (http://info.cancerresearchuk.org).

avantaj asupra celulelor individuale, permițând creșterea excesivă și dominația în mediile locale de țesut. Carcinogeneza în mai multe etape rezultă din expansiuni clonale succesive ale celulelor pre-maligne, fiecare expansiune fiind declanșată prin achiziționarea unei mutații genetice care să permită aleatoriu. În circumstanțe normale, mecanismele de reparare a ADN-ului celular sunt atât de eficiente încât aproape toate mutațiile spontane sunt corectate fără a produce modificări fenotipice, menținând ratele globale de mutație foarte scăzute. În celulele canceroase, acumularea de mutații poate fi accelerată prin compromiterea sistemelor de supraveghere care monitorizează în mod normal integritatea genomică și forțează celulele deteriorate genetic fie la senescență, fie la apoptoză. Prin urmare, ei pot deveni mai sensibili la acțiunile mutagene sau pot dezvolta eșecul mecanismului de reparare a ADN-ului.

Rezistența morții celulare

Există trei mecanisme principale prin care moartea celulară are loc în țesuturile sănătoase:

Apoptoza este moartea celulară programată și este frecvent întâlnită la rate semnificativ reduse în cancerele, în special în cele de grad înalt sau în cele rezistente la tratament. Sistemul apoptotic celular are elemente de reglare care simt semnalele pro-apoptotice intrinseci și extrinseci și inițiază o cascadă de proteoliză și dezasamblare celulară cu fragmentare nucleară, condensare cromozomială și micșorare a celulei cu pierderea contactului intercelular, urmată de fragmentarea celulară și formarea de corpuri apoptotice care sunt învecinate cu celulele fagocite. Cel mai important regulator al apoptozei este gena supresoare de tumori TP53, adesea descrisă drept „gardianul genomului".

deoarece este capabil să inducă apoptoza ca răspuns la niveluri suficiente de afectare genomică. Cel mai mare inițiator al apoptozei prin TP53 este leziunea celulară, în special din cauza leziunilor ADN-ului cauzate de chimioterapie, leziuni oxidative și radiații ultraviolete (UV).

Autofagia este un proces catabolic în timpul căruia constituenții celulari sunt degradați de mașinile lizozomale din interiorul celulei. Este un mecanism fiziologic important, care apare de obicei la niveluri scăzute în celule, dar poate fi indus ca răspuns la stresul mediului, în special radioterapie și chimioterapie citotoxică, care induc niveluri crescute de autofagie care sunt citoprotectoare pentru celulele maligne, împiedicând astfel mai degrabă decât perpetuând acțiunile uciderii acestor situații de stres. S-a demonstrat că celulele canceroase sever stresate se micșorează prin autofagie până la o stare de repaus reversibil.

Necroza este moartea prematură a celulelor și se caracterizează prin eliberarea conținutului celular în micromediul local al țesuturilor, în contrast marcat cu apoptoza, unde celulele sunt

dezasamblate pas cu pas și fragmentele celulare rezultate sunt fagocitate. Moartea celulelor necrotice are ca rezultat recrutarea celulelor imune inflamatorii, promovarea angiogenezei, proliferarea celulară și invazia tisulară. Celulele necrotice eliberează, de asemenea, factori stimulatori, care promovează proliferarea celulelor învecinate și pot promova mai degrabă decât inhiba carcinogeneza.

Susținerea semnalizării proliferative

Celulele canceroase pot susține proliferarea peste ceea ce ar fi de așteptat pentru celulele normale; acest lucru se datorează de obicei factorilor de creștere, care sunt capabili să se lege de receptorii legați la suprafața celulei care activează o cascadă de semnalizare mediată de tirozin kinază intracelulară, conducând în cele din urmă la modificări ale expresiei genelor și promovând proliferarea și creșterea celulară. Capacitatea proliferativă susținută poate rezulta din supraproducția de liganzi sau receptori ai factorilor de creștere și producția de receptori modificați structural, care pot semnala în absența legării ligandului și activării componentelor căii de semnalizare intracelulară, astfel încât semnalizarea să nu mai fie dependentă de ligand.

Ciclul celular

Ciclul celular este compus din patru faze ordonate, strict reglementate, denumite G1 (gap 1), S (sinteza ADN), G2 (gap 2) și M (mitoză) (Fig. 11.2). Celulele normale crescute în cultură se vor opri din proliferare și vor intra într-o stare de repaus numită G0 odată ce devin confluente sau sunt lipsite de ser sau de factori de creștere. Prima fază de gol (G1) înainte de inițierea sintezei ADN reprezintă perioada de angajament care separă fazele M și S pe măsură ce celulele se pregătesc pentru duplicarea ADN-ului. Celulele din G0 și G1 sunt receptive la semnalele de creștere, dar odată ce au trecut de un punct de restricție, se angajează să intre în sinteza ADN (faza S). Celulele demonstrează oprirea în diferite puncte în G1 ca răspuns la diferite semnale de creștere inhibitoare. Semnalele mitogenice promovează progresia prin faza G1 la S, utilizând fosforilarea produsului genei retinoblastomului (pRb). În urma sintezei ADN-ului, există o a doua fază de gol (G2) înainte de mitoză (M), permițând celulelor să repare erorile care au apărut în timpul replicării ADN-ului și prevenind astfel propagarea acestor erori la celulele fiice. Deși durata fazelor individuale poate varia, în funcție de tipul de celulă și de țesut, majoritatea celulelor adulte sunt într-o stare G0 la un moment dat.

Reglarea ciclului celular

Ciclul celular este orchestrat de o serie de mecanisme moleculare, cel mai important de cicline și kinaze dependente de ciclin (CDK). Ciclinele se leagă de CDK-uri și sunt reglate atât prin activarea cât și prin inactivarea fosforilării, cu două puncte de control principale la tranziția G1/S și G2/M. Genele care inhibă progresia joacă un rol important în prevenirea tumorii și sunt denumite gene supresoare tumorale (de exemplu, gene TP53, TP21, TP16). Produsele acestor gene dezactivează complexele ciclină-CDK și sunt astfel capabile să

oprească ciclul celular. Complexitatea controlului ciclului celular este susceptibilă de dereglare, care poate produce un fenotip malign.

Stimularea ciclului celular

Multe celule canceroase produc factori de creștere, care își conduc propria proliferare printr-un feedback pozitiv cunoscut sub numele de stimulare autocrină. Exemplele includ factorul de creștere transformant-alfa (TGF-a) și factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF). Alte celule canceroase exprimă receptorii factorului de creștere la niveluri crescute datorită amplificării genelor sau exprimă receptori anormali care sunt activați permanent. Aceasta are ca rezultat o creștere anormală a celulelor ca răspuns la stimularea factorului de creștere fiziologic sau chiar în absența stimulării factorului de creștere (semnalizare dependentă de ligand). Receptorul factorului de creștere epidermic (EGFR) este adesea supra-exprimat în tumorile pulmonare și gastrointestinale, iar receptorul HER2/neu este frecvent supra-exprimat în cancerul de sân. Ambii receptori activează calea kinazei Ras-Raf-MAP, provocând proliferarea celulară.

Evitarea supresoarelor de creștere

În țesuturile sănătoase, contactul celulă la celulă în populațiile de celule dense acționează ca un factor inhibitor asupra proliferării. Această inhibare a contactului este de obicei absentă în multe populații de celule canceroase. Factorii inhibitori ai creșterii pot modula regulatorii ciclului celular și pot produce activarea inhibitorilor CDK, determinând inhibarea CDK-urilor. Mutațiile din proteinele inhibitoare sunt frecvente în cancer. Pierderea restricției prin perturbarea reglării pRb poate fi găsită în tumorile umane, ceea ce produce o pierdere a constrângerii la tranziția de la faza G1 la faza S a ciclului celular. Perturbarea funcției p53 va avea efecte în aval asupra p21 care modifică coordonarea reparării ADN-ului cu oprirea ciclului și care duc la acumularea de defecte genomice în celula afectată. Reglarea în jos a p21 și p27, care poate fi găsită în tumorile cu funcție p53 normală, se corelează în special cu gradul tumoral ridicat și prognosticul prost.

Permiterea nemuririi replicative

Pentru ca celulele canceroase să evolueze în tumori macroscopice, ele trebuie să dobândească capacitatea de proliferare nelimitată. Secvențele de ADN telomeric, care protejează și stabilizează capetele cromozomiale, joacă un rol central în conferirea acestui potențial replicativ nelimitat. În timpul replicării celulelor normale, telomerii se scurtează progresiv, pe măsură ce mici fragmente de ADN telomeric se pierd cu cicluri succesive de replicare. Se crede că acest proces de scurtare reprezintă un ceas mitotic și în cele din urmă împiedică celula să se divizeze în continuare. Telomeraza, o enzimă polimerază specializată, adaugă nucleotide telomerilor, permițând diviziunea celulară continuă și prevenind astfel oprirea prematură a replicării celulare. Enzima telomeraza este aproape absentă în celulele normale, dar este exprimată la niveluri semnificative în multe cancere umane.

Inducerea angiogenezei

Toate cancerele necesită o rețea vasculară funcțională pentru a asigura o creștere continuă și nu vor putea crește peste 1 mm3 fără a stimula dezvoltarea unei aport vasculare. Tumorile necesită întreținere sub formă de nutrienți și oxigen, precum și capacitatea de a evacua deșeurile metabolice și dioxidul de carbon. Aceasta implică dezvoltarea de noi vase de sânge, care se numește angiogeneză (Figurile 11.3 și 11.4).

Angiogeneza este dependentă de producția de factori de creștere angiogenici, dintre care factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) și factorul de creștere endotelial derivat din trombocite (PDGF) sunt cei mai bine caracterizați. În timpul progresiei tumorii, un comutator angiogenic este activat și rămâne pornit, determinând ca vasele vasculare în mod normal repaus să încolțească în mod continuu noi vase care ajută la susținerea creșterii tumorii în expansiune. Angiogeneza este guvernată de un echilibru de stimuli pro-angiogenici și inhibitori de angiogeneză, cum ar fi trombospondina (TSP)-1, care se leagă de receptorii transmembranari de pe celulele endoteliale și evocă semnale supresive.

Un număr de celule pot contribui la menținerea unei vascularizații tumorale funcționale și, prin urmare, susțin angiogeneza. Acestea includ pericitele și o varietate de celule derivate din măduva osoasă, cum ar fi macrofage, neutrofile, mastocite și progenitori mieloizi.

Prima mutație

Proliferarea inițială

264

Vas de sânge

Țesut conjunctiv Limfatic

Prima mutație Epiteliu normal

Lamina bazală

Adenom mic Mutație ulterioară

Câștig de oncogene moștenit sau dobândit Pierderea genei supresoare tumorale

Mutație ulterioară; subset selectat pentru creștere rapidă

Invazie ulterioară a mutațiilor sau metastaze

Răspândire limfatică Răspândire cu sânge

Producerea factorului de creștere ectopică și autostimulare

Invazie locală prin lamina bazală

Carcinom

Î Angiogeneza pentru a susține creșterea tumorii (vezi Fig. 11.4)

Apoptoză eșuată (de exemplu, mutația p53)

Defalcarea țesutului conjunctiv prin producția de tumori

de ex. metaloproteinaze tisulare colagenaze Pierderea moleculelor de adeziune celulară

de exemplu E-caderina

Fig. 11.3 Oncogeneza. Originea în mai multe etape a cancerului, care arată evenimentele implicate în inițierea, progresia, invazia și metastaza cancerului.

Fig. 11.4 Angiogeneză, invazie și metastaze. [A] Pentru ca orice cancer să crească peste 1 mm3, trebuie să evoce o cantitate de sânge. B] Formarea de noi vase rezultă din eliberarea de factori angiogenici de către celulele tumorale și pierderea inhibării celulelor endoteliale. [C] Pierderea aderenței celulare și perturbarea matricei extracelulare permit celulelor să se extravazeze în fluxul sanguin și să metastazeze în locuri îndepărtate.

Activarea invaziei și a metastazelor

Invazia și metastaza sunt procese complexe care implică mai multe etape discrete; începe cu invazia locală a țesuturilor, urmată de infiltrarea de către celulele canceroase a vaselor de sânge și limfatice din apropiere. Celulele maligne sunt în cele din urmă transportate prin răspândire hematogenă și limfatică la locuri îndepărtate din corp, unde formează micrometastaze care vor crește în cele din urmă în leziuni metastatice macroscopice (vezi Fig. 11.3).

Cadherin-1 (CDH1) este o glicoproteină de adeziune celulă-celulă dependentă de calciu care facilitează asamblarea foilor celulare organizate în țesuturi, iar expresia crescută este recunoscută ca un antagonist al invaziei și metastazelor. Tumorile in situ rețin de obicei producția de cadherină-1, în timp ce pierderea producției de cadherină-1 datorită reglării în jos sau inactivării mutaționale ocazionale a CDH1 a fost observată în cancerele umane, susținând teoria conform căreia CDH1 joacă un rol cheie în suprimarea invaziei și metastazelor.

Conversația între celulele canceroase și celulele țesutului stromal din jur este implicată în capacitatea dobândită de creștere invazivă și metastază. S-a descoperit că celulele stem mezenchimale din stroma tumorală secretă CCL5, o proteină chemokină care ajută la recrutarea leucocitelor în locurile inflamatorii. Cu ajutorul anumitor citokine derivate din celulele T (interleukina (IL)-2 și interferonul (IFN)-y), CCL5 induce proliferarea și activarea celulelor natural killer și apoi acționează reciproc asupra celulelor canceroase pentru a stimula comportamentul invaziv. Macrofagele de la periferia tumorii pot favoriza invazia locală prin furnizarea de enzime care degradează matricea, cum ar fi metaloproteinazele și proteazele cistein-catepsin.

Reprogramarea metabolismului energetic

În condiții aerobe, fosforilarea oxidativă funcționează ca principală cale metabolică pentru producerea de energie; celulele procesează glucoza, mai întâi la piruvat prin glicoliză și apoi la dioxid de carbon în mitocondrii. În condiții anaerobe, glicoliza este favorizată pentru a

produce adenozin trifosfat (ATP). Celulele canceroase își pot reprograma metabolismul glucozei pentru a limita producția de energie la glicoliză, chiar și în prezența oxigenului. Aceasta a fost denumită „glicoliză aerobă". Reglarea în sus a transportatorilor de glucoză, cum ar fi GLUT1, este mecanismul principal prin care se realizează glicoliza aerobă.

Această reprogramare a metabolismului energetic pare paradoxală, deoarece producția totală de energie din glicoliză este semnificativ mai mică (de 18 ori) decât cea din fosforilarea oxidativă. O explicație poate fi aceea că producția crescută de intermediari glicolitici poate fi alimentată în diferite căi de biosinteză, inclusiv cele care generează nucleozide și aminoacizi, necesari pentru producerea de noi celule.

Inflamația care favorizează tumorile Aproape toate tumorile prezintă infiltrații cu celule imune la investigația patologică și din punct de vedere istoric s-a considerat că această constatare reprezintă o încercare a sistemului imunitar de a eradica cancerul. Acum este clar că răspunsurile inflamatorii asociate tumorii promovează formarea tumorii și progresia cancerului.

Citokinele sunt capabile să modifice vasele de sânge pentru a permite migrarea leucocitelor (în principal neutrofilele), pentru a pătrunde din vasele de sânge în țesut, un proces cunoscut sub numele de extravazare. Migrația prin endoteliu are loc prin procesul de diapedeză, în care gradienții de chemokine stimulează leucocitele aderente să se deplaseze între celulele endoteliale și să treacă prin membrana bazală în țesuturile din jur. Odată ajunse în interstițiul tisular, leucocitele se leagă de proteinele matricei extracelulare prin integrine și CD44 pentru a preveni pierderea lor din situs.

Pe lângă mediatorii derivați din celule, mai multe sisteme acelulare în cascadă biochimică constând din proteine plasmatice preformate acționează în paralel pentru a iniția și a propaga răspunsul inflamator. Acestea includ

sistemul de complement activat de bacterii și sistemele de coagulare și fibrinolitice activate prin necroză, precum și în arsuri și traumatisme, precum și în cancer. Alte molecule bioactive, cum ar fi factorii de creștere și factorii pro-angiogenici, pot fi eliberate de celulele imune inflamatorii în micromediul tumoral înconjurător. În special, eliberarea de specii reactive de oxigen, care sunt activ mutagene, va accelera evoluția genetică a celulelor canceroase din jur, sporind creșterea și contribuind la progresia cancerului.

Evitați distrugerea imună

Sistemul imunitar funcționează ca o barieră semnificativă în calea formării și progresiei tumorii, iar capacitatea de a scăpa de imunitate este un semn distinctiv al dezvoltării cancerului. Celulele canceroase aruncă continuu antigene de suprafață în sistemul circulator, determinând un răspuns imun care include celule T citotoxice, celule ucigașe naturale și producție de macrofage. Se crede că sistemul imunitar asigură supravegherea continuă, cu eliminarea rezultată a celulelor care suferă o transformare malignă.

Cu toate acestea, deficiențele în dezvoltarea sau funcționarea limfocitelor T citotoxice CD8+, a celulelor T helper CD4+ Th1 sau a celulelor ucigașe naturale pot duce fiecare la o creștere demonstrabilă a incidenței cancerului. De asemenea, celulele canceroase foarte imunogene pot evita distrugerea imună prin dezactivarea componentelor sistemului imunitar. Acest lucru se realizează prin recrutarea de celule inflamatorii, inclusiv celule T reglatoare și celule supresoare derivate din mieloid, ambele imunosupresoare activ împotriva acțiunilor limfocitelor citotoxice (vezi Fig. 4.6, p. 80).

Cancerele se dezvoltă și progresează atunci când există pierderea recunoașterii de către sistemul imunitar, lipsa de susceptibilitate din cauza evadării de la acțiunea celulelor imune și inducerea disfuncției imune, adesea prin mediatori inflamatori.

DETERMINANȚI DE MEDIU ȘI GENETICĂ A CANCERULUI

Majoritatea cancerelor nu au o singură cauză, ci mai degrabă sunt rezultatul unei interacțiuni complexe între factorii genetici și expunerea la agenții cancerigeni din mediu. Acestea sunt adesea specifice tipului de tumoră, dar se aplică unele principii generale.

Factorii de mediu

Declanșatorii de mediu pentru cancer au fost identificați în principal prin studii epidemiologice care examinează modelele de distribuție a cancerelor la pacienții la care vârsta, sexul, prezența altor boli, clasa socială, geografia și așa mai departe diferă. Uneori, acestea dau puternic

indică cauzele moleculare sau celulare ale bolii, cum ar fi asocierea dintre producția de aflatoxină din alimentele contaminate și carcinoamele hepatocelulare. Cu toate acestea, pentru multe tipuri de cancer solide, cum ar fi cele de sân și colorectal, există dovezi ale unei patogeneze multifactoriale, chiar și atunci când există o cauză principală de mediu (caseta 11.1).

Fumatul este acum stabilit dincolo de orice îndoială ca o cauză majoră a cancerului pulmonar, dar există, evident, factori predispozanți suplimentari, deoarece nu toți fumătorii dezvoltă cancer. În mod similar, majoritatea carcinoamelor de col uterin sunt legate de infecția cu papilomavirus uman (subtipurile HPV 16 și 18). Pentru carcinoamele intestinului și sânului, există dovezi puternice ale unei componente de mediu. De exemplu, riscul de cancer de sân la femeile de origine din Orientul Îndepărtat rămâne relativ scăzut atunci când migrează pentru prima dată într-o țară cu stil de viață occidental, dar crește în generațiile următoare pentru a se apropia de cel al populației rezidente din țara gazdă. Factorul de mediu precis care provoacă această schimbare este neclar, dar poate include dieta (aport mai mare de grăsimi saturate și/sau produse lactate), modele de reproducere

(debutul ulterioară a primei sarcini) și stilul de viață (utilizarea sporită a luminii artificiale și schimbarea ritmului diurn).

Factori genetici

Sunt recunoscute un număr de sindroame de cancer moștenite care reprezintă 5-10% din toate tipurile de cancer (Caseta 11.2). Baza lor moleculară este discutată în Capitolul 3, dar în general ele rezultă din mutații moștenite ale genelor care reglează creșterea celulară, moartea celulelor și apoptoza. Exemplele includ genele BRCA1, BRCA2 și AT (ataxie telangiectasia) care cauzează cancer de sân și unele alte tipuri de cancer, gena FAP care cauzează cancer intestinal și gena Rb care provoacă retinoblastom. Deși purtătorii acestor mutații genetice au un risc mult crescut de cancer, niciunul nu are penetranță de 100% și factorii de modulare suplimentari, atât genetici, cât și de mediu, sunt probabil să fie operativi. Explorarea unei posibile contribuții genetice este o parte cheie a managementului cancerului, în special în ceea ce privește determinarea riscului pentru descendenții unui pacient afectat.

Atunci când un pacient este suspectat de cancer, trebuie făcut un istoric complet; ar trebui incluse întrebări specifice cu privire la factorii de risc potențiali, cum ar fi fumatul și expunerile profesionale. O examinare clinică amănunțită este, de asemenea, esențială pentru a identifica locurile metastazelor și pentru a descoperi orice alte afecțiuni care ar putea avea o influență asupra planului de management. Pentru a pune un diagnostic și a planifica cel mai adecvat management, sunt necesare informații despre:

tipul tumorii

amploarea bolii, așa cum este evaluată prin investigațiile de stadializare

starea generală a pacientului și orice comorbiditate.

Starea fizică generală a unui pacient este adesea evaluată de scala de performanță a Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (caseta 11.3). Rezultatul pentru pacienții cu un status de performanță de 3 sau 4 este mai rău în aproape toate afecțiunile maligne decât pentru cei cu un status de 0-2, iar acest lucru a avut

o influență puternică asupra abordării tratamentului la pacientul individual.

Procesul de stadializare determină extinderea tumorii; presupune examen clinic, imagistică și, în unele cazuri, intervenție chirurgicală, pentru a stabili gradul de implicare a bolii. Rezultatul este înregistrat folosind o clasificare standard de stadializare care permite comparații între diferite grupuri de pacienți. Deciziile terapeutice și predicțiile prognostice

pot fi apoi luate folosind baza de dovezi pentru boală. Unul dintre cele mai frecvent utilizate sisteme este abordarea T (tumoare), N (ganglioni limfatici regionali), M (locurile metastatice) a Uniunii Internaționale împotriva Cancerului (UICC, Caseta 11.4). Pentru unele tumori, cum ar fi cancerul de colon, sistemul Dukes (p. 914) este folosit mai degrabă decât clasificarea UICC.

Histologie

Analiza histologică a unei biopsii sau a unei specimene rezecate este esențială în stabilirea diagnosticului și în deciderea celei mai bune forme de management. Rezultatele analizei histologice sunt cele mai informative atunci când sunt combinate cu cunoașterea tabloului clinic; prin urmare, rezultatele biopsiei ar trebui revizuite și discutate în contextul unei reuniuni a echipei multidisciplinare.

Microscopie ușoară

Examinarea probelor tumorale prin microscopie luminoasă rămâne metoda de bază de diagnosticare a cancerului și, în cazurile în care locul primar este neclar, poate oferi, de asemenea, indicii despre originea tumorii:

Celulele cu inel sigiliu favorizează un primar gastric.

Prezența melaninei favorizează melanomul.

Mucina este frecventă în cancerele intestinului/plămânului/sânului/endometrului, dar mai ales în cancerul ovarian și rară în cancerele cu celule renale sau tiroidiene.

Corpii de psamom sunt o caracteristică a cancerului ovarian

(mucin +) și cancer tiroidian (mucin -).

Imunohistochimie

Colorația imunohistochimică (IHC) pentru markerii tumorali poate oferi informații utile de diagnostic și poate ajuta la luarea deciziilor de tratament. Exemplele frecvent utilizate de IHC în practica clinică includ:

Receptorii de estrogen (ER) și progesteron (PR).

Rezultatele pozitive indică faptul că tumora poate fi sensibilă la manipularea hormonală.

Alfa-fetoproteina (AFP) și gonadotrofina corionica umană (hCG) ± fosfatază alcalină placentară (PLAP). Acestea favorizează tumorile cu celule germinale.

Antigenul specific prostatic (PSA) și fosfataza acidă prostatică (PAP). Acestea favorizează cancerul de prostată.

Antigenul carcinoembrionar (CEA), citokeratina și antigenul de membrană epitelială (EMA). Acestea favorizează carcinoamele.

receptorul HER2. Cancerele de sân care au niveluri ridicate de expresie a HER2 indică faptul că tumora poate răspunde la trastuzumab (herceptin), un anticorp îndreptat împotriva receptorului HER2.

Modelul de exprimare a antigenului imunoglobulinei, receptorului celulelor T și desemnării grupului (CD) la suprafață este de asemenea util în diagnosticarea și clasificarea limfoamelor. Acest lucru poate fi realizat prin colorarea IHC a probelor de biopsie sau citometrie în flux.

Microscopia electronică

Microscopia electronică (EM) poate avea uneori valoare diagnostică. Exemplele includ vizualizarea melanozomilor în melanomul amelanotic și a granulelor dense de miez în tumorile neuro-endocrine. EM poate ajuta, de asemenea, la distingerea adenocarcinomului de mezoteliom, deoarece proprietățile ultrastructurale ale acestor două boli sunt diferite (mezoteliomul pare să aibă microvilozități lungi, înguste, ramificate, în timp ce adenocarcinoamele par să aibă microvilozități scurte și stupoase). EM este, de asemenea, utilă pentru diferențierea tumorilor cu celule fusiforme (sarcoame, melanoame, cancere cu celule scuamoase) de tumorile mici cu celule rotunde, din nou datorită diferențelor lor ultrastructurale.

Analiza citogenetică

Unele tumori demonstrează modificări cromozomiale tipice care ajută la diagnostic. Utilizarea tehnicilor de hibridizare in situ fluorescentă (FISH) poate fi utilă în sarcomul Ewing și tumorile neuroectodermice periferice unde există o translocare între cromozomul 11 și 22-t(11; 22)(q24; q12). În unele cazuri, amplificarea genelor poate fi detectată și prin FISH (de exemplu, determinarea supraexpresiei HER2/neu).

Imagistica

Imagistica joacă un rol critic în oncologie, nu numai în localizarea tumorii primare, ci și în stadializarea bolii. Modalitatea imagistică folosită depinde în primul rând de locul bolii și de modelele probabile de răspândire, dar de obicei este necesară mai mult de o modalitate.

Radiografie

Radiografiile simple rămân parte a studiului inițial, dar au un rol limitat în definirea extinderii bolii și au fost înlocuite de tehnici mai sofisticate.

Ultrasunete

Ecografia este utilă în caracterizarea leziunilor din ficat, rinichi, pancreas și organe de reproducere. Poate fi folosit pentru ghidarea biopsiilor tumorilor de la sân și ficat. Ecografia endoscopică este de ajutor în stadializarea cancerelor gastrointestinale superioare și pancreatice; implică un endoscop special cu o sondă cu ultrasunete atașată.

Tomografie computerizată

Tomografia computerizată (CT) este o investigație cheie la pacienții cu cancer și este deosebit de utilă în imagistica toracelui și abdomenului. Cu unele scanere moderne este posibil să se vizualizeze intestinul și, uneori, detectarea adenoamelor colorectale și a cancerului este fezabilă.

Imagistica prin rezonanță magnetică

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) are o rezoluție înaltă și din această cauză este tehnica preferată pentru imagistica cerebrală. Este, de asemenea, folosit pentru imaginea structurilor din pelvis și este utilizat pe scară largă pentru stadializarea cancerelor rectale, cervicale și de prostată.

Tomografia cu emisie de pozitroni

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) vizualizează activitatea metabolică a celulelor tumorale și este utilizată pe scară largă, adesea în combinație cu CT (PET-CT), pentru a evalua pacienții

cu diferite tipuri de cancer, inclusiv cancer pulmonar și limfom (Fig. 11.5). Poate evalua cu precizie severitatea și răspândirea cancerului prin detectarea activității metabolice a tumorii după injectarea unor cantități mici de trasori radioactivi, cum ar fi fluorodeoxiglucoza (FDG). Pe lângă faptul că are un rol în diagnostic, PET poate fi utilizat și la unii pacienți pentru a evalua răspunsul la tratament.

Markeri biochimici

Multe tumori produc substante numite markeri tumorali, care pot fi folosite in diagnostic si supraveghere. Unele sunt utile în screening-ul populației, diagnostic, prognostic, monitorizarea tratamentului, detectarea recăderilor și imagistica metastazelor. Din păcate, majoritatea markerilor tumorali nu sunt suficient de sensibili sau specifici pentru a fi utilizați izolat și trebuie interpretați în contextul celorlalte caracteristici clinice. Cu toate acestea, unele pot fi utilizate pentru terapie direcționată de anticorpi sau imagistică, unde au un rol mai mare în diagnostic. Markerii tumorali utilizați de rutină sunt prezentați în Caseta 11.5.

PREZENTAREA PROBLEMELOR ÎN ONCOLOGIE

În stadiile incipiente ale dezvoltării cancerului, numărul de celule maligne este mic, iar pacientul este de obicei asimptomatic. Odată cu progresia tumorii, se dezvoltă semne sau simptome localizate datorită efectelor de masă și/sau invaziei țesuturilor locale. Odată cu

progresia ulterioară, simptomele pot apărea la locuri îndepărtate ca rezultat al bolii metastatice sau din manifestări non-metastatice datorate

producerea de hormoni biologic activi de către tumoră sau ca rezultat al unui răspuns imun la tumoră. Prezentările posibile sunt rezumate în Casetele 11.6 și 11.7, iar caracteristicile comune de prezentare sunt discutate mai jos. Deși incidența cancerului crește odată cu vârsta pacientului, abordarea investigației și managementului este similară la toate vârstele (caseta 11.8).

Masa palpabila

O masă palpabilă detectată de pacient sau de medic poate fi primul semn de cancer. Tumorile primare ale tiroidei, sânului, testiculelor și pielii sunt adesea detectate în acest fel, în timp ce ganglionii limfatici palpabili la nivelul gâtului, inghinului

11.7 Manifestări non-metastatice ale bolii maligne

Cancer la bătrânețe

Incidență: aproximativ 50% dintre cancere apar la 15% din populația cu vârsta peste 65 de ani.

Screening: femeile în vârstă de peste 65 de ani din Marea Britanie nu sunt invitate la depistarea cancerului de sân, dar pot solicita. Absorbția este scăzută, în ciuda creșterii incidenței odată cu vârsta.

Prezentare: poate fi mai târziu pentru unele tipuri de cancer. Când simptomele sunt nespecifice, pacienții (și medicii lor) le pot atribui inițial numai vârstei.

Speranța de viață: o femeie de 80 de ani se poate aștepta să trăiască

8 ani, astfel încât cancerul poate scurta în continuare viața și o abordare activă rămâne adecvată.

Prognostic: histologia, stadiul la prezentare și observarea pentru o perioadă scurtă sunt ghiduri mai bune pentru rezultat decât vârsta.

Rata de progresie: malignitatea poate avea un curs mai indolent. Acest lucru este puțin înțeles, dar se poate datora eficienței reduse a angiogenezei odată cu vârsta, inhibând dezvoltarea metastazelor.

Răspunsul la tratament: echivalent cu cel al persoanelor mai tinere - bine documentat pentru o serie de cancere și pentru chirurgie, radioterapie, chimioterapie și terapie hormonală.

Selectarea tratamentului: vârsta cronologică este de importanță minoră în comparație cu boala comorbidă și cu alegerea pacientului. Deși pacienții mai în vârstă pot fi tratați eficient și în siguranță, intervenția agresivă nu este potrivită pentru toți. Controlul simptomelor poate fi tot ceea ce este posibil sau dorit de pacient.

sau axila poate indica răspândirea secundară a tumorii. Hepatomegalia poate fi primul semn al cancerului hepatic primar sau al metastazei tumorale, în timp ce cancerul de piele se poate prezenta ca o leziune pigmentată în creștere sau în schimbare.

Scădere în greutate și febră

Pierderea neintenționată în greutate este o trăsătură caracteristică a cancerului avansat, dar se poate datora altor cauze, cum ar fi tireotoxicoza, boala inflamatorie cronică și tulburările infecțioase cronice. Febra poate apărea în orice cancer secundar infecției, dar poate fi o caracteristică primară în boala Hodgkin, limfom, leucemie, cancer renal și cancer hepatic. Prezența pierderii în greutate sau a febrei inexplicabile justifică investigarea pentru a exclude prezența malignității oculte.

Bluțuri cu degetele

Bataia cu degetele este o trăsătură caracteristică a cancerului pulmonar, și în special a cancerului pulmonar cu celule non-mici, deși cauzele benigne sunt recunoscute. Este adesea parte a procesului mai larg de osteoartropatie hipertrofică în care există formarea de oase noi periostale și artrită din cauza nivelurilor crescute de prostaglandine E. Diagnosticul este în primul rând clinic, dar razele X arată reacții periostale și o scanare osoasă cu izotop arată o actualizare crescută a trasorului în degetele afectate.

Producția de hormoni ectopici

În unele cazuri, prima prezentare a cancerului este cu o anomalie metabolică datorată producției ectopice de hormoni de către celulele tumorale, inclusiv insulina, ACTH, ADH, factorul de creștere a fibroblastelor (FGF) 23, eritropoietina și proteina asociată hormonului paratiroidian (PTHrP). Acest lucru poate duce la o mare varietate de prezentări, după cum este rezumat în Caseta 11.9. Mai multe detalii despre prezentarea și managementul tumorilor producătoare de ACTH și ADH sunt oferite la pagina 776 și despre tumorile producătoare de FGF23 la pagina 1128. Managementul hipercalcemiei asociate cu malignitatea este discutat la pagina 273.

Sindroame neurologice paraneoplazice

Acestea formează un grup de afecțiuni asociate cu cancerul despre care se crede că se datorează unui răspuns imunologic la tumoră, care duce la deteriorarea sistemului nervos sau a mușchilor. Cancerele cel mai frecvent implicate sunt

cele ale plămânilor (celule mici și non-mici), pancreasului, sânului, prostatei, ovarelor și limfomului.

Neuropatia periferică rezultă din degenerarea axonală sau demielinizarea.

Encefalomielita se poate prezenta cu diverse simptome, în funcție de regiunea creierului implicată. Puncția lombară prezintă proteină crescută în lichidul cefalorahidian (LCR) și o pleocitoză, predominant cea a limfocitelor. În unele centre, citometria în flux a LCR este, de asemenea, utilizată pentru a detecta celulele carcinomatoase. RMN-ul arată îmbunătățirea meningeală, în special la nivelul trunchiului cerebral, iar anticorpii anti-Hu pot fi detectabili în ser. Encefalomielita se datorează inflamației perivasculare și degenerării neuronale selective. Cele mai multe cazuri sunt cauzate de plămânul cu celule mici

cancer (75%).

Degenerescența cerebeloasă poate fi caracteristica de prezentare a unei malignități subiacente și se prezintă cu debut rapid al ataxiei cerebeloase. Diagnosticul se face prin RMN sau CT, care poate arăta atrofie cerebeloasă. Se poate constata că pacienții cu aceste sindroame neurologice paraneoplazice au anticorpi anti-Yo, Tr și Hu circulanți, dar aceștia nu sunt complet specifici și rezultatele negative nu exclud diagnosticul.

Retinopatia este o complicație rară a cancerului și se prezintă cu vedere încețoșată, pierdere episodică a vederii și tulburări de vedere a culorilor. Dacă este lăsată netratată, poate duce la orbire. Diagnosticul trebuie suspectat dacă electroretinograma este anormală și sunt detectați anticorpi anti-retinieni.

Sindromul Lambert-Eaton (LEMS) se datorează cancerului de bază în aproximativ 60% din cazuri. Se prezintă cu slăbiciune musculară proximală care se îmbunătățește în timpul efortului și este cauzată de dezvoltarea anticorpilor la canalele de calciu presinaptice (p. 1227). Diagnosticul se face prin electromielogramă (EMG), care arată un potențial de acțiune musculară compus de amplitudine scăzută care crește până aproape de normal după exercițiu.

Dermatomiozita sau polimiozita poate fi prima prezentare a unor tipuri de cancer. Caracteristicile clinice și gestionarea acestor afecțiuni sunt discutate la pagina 1114.

Manifestări cutanate ale cancerului

Multe tipuri de cancer se pot prezenta cu manifestări cutanate care nu se datorează metastazelor:

Pruritul poate fi o caracteristică de prezentare a limfomului, leucemiei și tumorilor SNC.

Acanthosis nigricans poate preceda cancerele cu mulți ani și este asociată în special cu cancerul gastric.

Vitiligo poate fi asociat cu melanomul malign și este posibil din cauza unui răspuns imun la melanocite.

Pemfigusul poate apărea în limfom, sarcom Kaposi și tumori timice.

Dermatita herpetiformă asociată cu boala celiacă poate preceda dezvoltarea tumorii cu mulți ani și este asociată cu limfomul gastrointestinal.

Caracteristicile clinice și gestionarea acestor afecțiuni ale pielii sunt discutate în capitolul 28.

COMPLICAȚII DE URGENȚĂ ALE CANCERULUI

Compresia măduvei spinării

Compresia măduvei spinării complică 5% din cazurile de cancer și este cel mai frecventă în cancerele de mielom, prostată, sân și plămâni care implică oase. Compresia cordonului rezultă adesea din extensia posterioară a unei mase corporale vertebrale, dar metastazele măduvei spinării intratecale pot provoca semne și simptome similare.

Caracteristici clinice

Cel mai precoce semn este durerea de spate, în special la tuse și la culcare. Ulterior, se dezvoltă modificări senzoriale în dermatoame sub nivelul compresiei și apare slăbiciune motorie distală de bloc. În cele din urmă, se observă tulburări sfincterului, care provoacă retenție urinară și incontinență intestinală. Afectarea coloanei lombare poate determina compresia conului medular sau cauda equina (Caseta 11.10). Examenul fizic dezvăluie constatări în concordanță cu o leziune a neuronului motor superior, dar descoperirile neuronului motor inferior pot predomina la începutul sau în cazurile de compresie a rădăcinii nervoase.

management

Compresia măduvei spinării este o urgență medicală și trebuie tratată cu analgezie și terapie cu steroizi în doze mari (Caseta 11.11). Tratamentul neurochirurgical produce rezultate și supraviețuire superioare în comparație cu radioterapia în monoterapie și ar trebui luat în considerare în primul rând pentru toți pacienții. Radioterapia este utilizată pentru pacienții rămași și tipurile de tumori selectate atunci când cancerul este probabil să fie radiosensibil. Prognosticul variază considerabil, în funcție de tipul tumorii, dar gradul de disfuncție neurologică la prezentare este cel mai puternic predictor al evoluției, indiferent de diagnosticul de bază.

11.11 Managementul suspectării compresiei măduvei spinării

Confirmați diagnosticul cu RMN urgent

Administrați steroizi în doze mari

Dexametazonă 16 mg IV stat Dexametazonă 8 mg de două ori pe zi pe cale orală

Asigurați o analgezie adecvată

Consultați pentru decompresie chirurgicală sau radioterapie urgentă

Ambulația poate fi păstrată la mai mult de 80% dintre pacienții care sunt ambulatori la prezentare, dar funcția neurologică este rareori recâștigată la pacienții cu deficite stabilite, cum ar fi paraplegia.

Obstrucția venei cave superioare

Obstrucția venei cave superioare (SVCO) este o complicație frecventă a cancerului care poate apărea prin compresie extrinsecă sau blocaj intravascular. Cele mai frecvente cauze ale compresiei extrinseci sunt cancerul pulmonar, limfomul și tumorile metastatice. Pacienții cu cancer pot dezvolta, de asemenea, SVCO din cauza blocajului intravascular în asociere cu un cateter central sau trombofilie secundară tumorii.

Caracteristici clinice

Prezentarea tipică este cu edem la nivelul brațelor și feței, venele gâtului și ale brațelor dilatate și colorarea întunecată a pielii pe piept, brațe și față. Colateralele se pot dezvolta pe o perioadă de câteva săptămâni, iar fluxul de sânge în colaterale ajută la confirmarea diagnosticului. Cefaleea secundară edemului cerebral care rezultă din presiunea de reflux poate apărea și tinde să fie agravată prin aplecarea înainte, aplecarea sau culcarea. Severitatea simptomelor este legată de rata de obstrucție și de dezvoltarea unei circulații colaterale venoase. În consecință, simptomele se pot dezvolta rapid sau treptat. Caracteristicile clinice sunt rezumate în Caseta 11.12.

Investigatii si management

Investigația de elecție este CT toracelui deoarece poate confirma diagnosticul și poate distinge între cauzele extra- și intravasculare. O biopsie trebuie obținută atunci când tipul tumorii este necunoscut deoarece tipul tumorii are o influență majoră asupra tratamentului. CT al creierului poate fi indicat dacă se suspectează edem cerebral. Tumori la care sunt extrem de sensibile

Complicații de urgență ale cancerului

chimioterapia, cum ar fi tumorile cu celule germinale și limfomul, poate fi tratată numai cu chimioterapie, dar pentru majoritatea celorlalte tumori este necesară radioterapia mediastinală. Acest lucru ameliorează simptomele în 2 săptămâni la 50-90% dintre pacienți.

În majoritatea centrelor, stentul este acum din ce în ce mai favorizat față de radioterapie, deoarece produce rezultate rapide și poate fi repetat cu o eficacitate rezonabilă. Această tehnică este deosebit de utilă atunci când se tratează tumori care sunt relativ rezistente la chimio sau radio, cum ar fi cancerul pulmonar fără celule mici sau carcinomul primar necunoscut. Acolo unde este posibil, aceste măsuri ar trebui urmate de tratamentul tumorii primare, deoarece rezultatul pe termen lung este puternic dependent de prognosticul cancerului de bază.

Hipercalcemie

Hipercalcemia este cea mai frecventă tulburare metabolică la pacienții cu cancer și are o prevalență de 15-20 de cazuri la 100 000 de persoane. Incidența este cea mai mare în mielomul și cancerul de sân (aproximativ 40%), intermediară în cancerul pulmonar fără celule mici și mai puțin frecventă în carcinoamele de colon, prostată și pulmonare cu celule mici. Cel mai frecvent se datorează supraproducției de PTHrP, care se leagă de receptorul PTH și crește calciul seric prin stimularea resorbției osoase osteoclastice și creșterea reabsorbției tubulare renale a calciului.

Caracteristici clinice

Simptomele hipercalcemiei sunt adesea nespecifice și le pot imita pe cele ale malignității de bază. Acestea includ somnolență, confuzie, greață și vărsături, constipație, poliurie, polidipsie și deshidratare.

Investigatii si management

Diagnosticul se face prin măsurarea calciului total seric și ajustarea pentru albumină. Este deosebit de importantă corectarea albuminei în cancer, deoarece hipoalbuminemia este frecventă, iar valorile calciului total subestimează nivelul de calciu ionizat. Principiile managementului sunt prezentate în Caseta 11.13.

Pacienții trebuie tratați inițial cu soluție salină intravenoasă 0,9% pentru a îmbunătăți funcția renală și pentru a crește excreția urinară de calciu. Acest lucru singur duce adesea la îmbunătățirea clinică. Concomitent, trebuie administrați bifosfonați intravenos pentru a inhiba resorbția osoasă. Calcitonina acționează rapid pentru a crește excreția de calciu și pentru a reduce resorbția osoasă și poate fi combinată cu terapia cu lichide și bifosfonați în primele 24-48 de ore la pacienții cu hipercalcemie care pune viața în pericol. De obicei, bifosfonații vor reduce nivelul de calciu seric la normal în decurs de 5 zile, dar dacă nu, tratamentul poate fi repetat. Durata de acțiune este de până la 4 săptămâni și terapia repetată poate fi administrată la intervale de 3-4 săptămâni în ambulatoriu. Hipercalcemia este frecvent un semn de progresie tumorală și pacientul necesită investigații suplimentare pentru a stabili starea bolii și revizuirea terapiei anti-cancer.

Managementul medical al hipercalcemiei severe

IV ser fiziologic 0,9% 2-4 L/zi

Acid zoledronic 4 mg IV sau pamidronat 60-90 mg IV

Calcitonină IM/SC 100 U de 3 ori pe zi în primele 24-48 de ore în hipercalcemie care pune viața în pericol

Febra neutropenica

Neutropenia este o complicație frecventă a malignității. Este de obicei secundar chimioterapiei, dar poate apărea cu radioterapie dacă sunt iradiate cantități mari de măduvă osoasă; poate fi, de asemenea, o componentă a pancitopeniei din cauza infiltrării maligne a măduvei osoase. Febra neutropenică este definită ca o pirexie de 38°C timp de peste 1 oră la un pacient cu un număr de neutrofile < 1,0 x 109/L. Riscul de sepsis este legat de severitatea și durata neutropeniei și de prezența altor factori de risc, cum ar fi cateterele intravenoase sau vezicale. Febra neutropenică este o urgență la pacienții cu cancer, deoarece, dacă nu este tratată, poate duce la septicemie cu o rată ridicată a mortalității.

Caracteristici clinice

Prezentarea obișnuită este cu febră mare și pacienții afectați sunt adesea bolnavi în mod nespecific. Examinarea este de obicei inutilă în definirea sursei primare a infecției. Hipotensiunea arterială este o trăsătură de prognostic adversă și poate evolua către oprirea circulatorie sistemică și insuficiență de organ.

Investigatii si management

Trebuie efectuat un screening de infecție care să includă hemoculturi (atât din linii periferice, cât și din linii centrale), urocultură, radiografie toracică și tampoane pentru cultură (gât, linie centrală, plagă). Apoi, trebuie începute administrarea de antibiotice intravenoase cu doze mari, în așteptarea rezultatelor culturilor. Terapia empirică tipică de primă linie constă dintr-o Ş-lactamă anti-pseudomonală (ceftazidimă, cefotaximă sau meropenem) sau o combinație de aminoglicozidă și penicilină cu spectru larg cu activitate anti-pseudomonală (gentamicină și piperacilină), dar aceasta poate necesita ajustarea politicii spitalicești locale și a modelului de rezistență la antibiotice. Metronidazolul trebuie adăugat dacă se suspectează infecția anaerobă și flucloxacilină sau vancomicina sau teicoplanină în cazul în care se suspectează infecția Gram pozitivă (de exemplu, la pacienții cu linii centrale). Dacă nu există niciun răspuns după 36-48 de ore, trebuie luat în considerare tratamentul cu amfotericină B sau voriconazol pentru a acoperi infecția fungică. Antibioticele trebuie ajustate în funcție de rezultatele culturii, deși acestea sunt adesea negative. Pot fi necesare alte terapii de susținere, inclusiv fluide intravenoase, terapie inotropă, ventilație sau hemofiltrare.

BOALA METASTATICA

Boala metastatică este cauza majoră de deces la pacienții cu cancer și principala cauză a morbidității. Pentru majoritatea, scopul tratamentului este paliativ, dar tratamentul unei metastaze solitare poate fi ocazional curativ.

Metastaze cerebrale

Metastazele cerebrale apar la 10-30% dintre adulți și 6-10% dintre copiii cu cancer și reprezintă o cauză din ce în ce mai importantă de morbiditate. Tumorile care metastazează de obicei la creier sunt prezentate în caseta 11.14. Majoritatea implică parenchimul cerebral, dar pot afecta și nervii cranieni, vasele de sânge și alte structuri intracraniene. În cazurile de metastază solitară la creier, s-a demonstrat că utilizarea intervenției chirurgicale și a radioterapiei adjuvante crește supraviețuirea. Cu toate acestea, practicile variază pentru pacienți

cu metastaze cerebrale mai avansate. În aceste cazuri, supraviețuirea medie fără tratament este de aproximativ 1 lună. Steroizii pot crește supraviețuirea la 2-3 luni, iar radioterapia creierului întreg îmbunătățește supraviețuirea la 3-6 luni, dar adevărata eficacitate a acestor intervenții nu a fost dovedită în mod adecvat într-un studiu randomizat. Pacienții cu metastaze cerebrale ca singura manifestare a unei tumori primare nedetectate au un prognostic mai favorabil, cu o supraviețuire mediană globală de 13,4 luni. Tipul tumorii influențează și prognosticul; Pacienții cu cancer de sân au un prognostic mai bun decât cei cu alte tipuri de tumori, iar cei cu carcinom colorectal tind să aibă un prognostic mai prost.

Caracteristici clinice

Prezentarea este cu dureri de cap (40-50%), disfuncție neurologică focală (20-40%), disfuncție cognitivă (35%), convulsii (10-20%) și edem papilar (< 10%).

Investigatii si management

Diagnosticul poate fi confirmat prin CT sau RMN cu contrast. Opțiunile de tratament includ steroizi în doze mari (dexametazonă 4 mg de 4 ori pe zi) pentru edemul asociat tumorii, anticonvulsivante pentru convulsii, radioterapia creierului întreg și chimioterapia. Chirurgia poate fi luată în considerare pentru un singur loc de boală și poate fi curativă; radioterapia stereotactică poate fi luată în considerare, de asemenea, pentru implicarea locului unic, unde intervenția chirurgicală nu este posibilă.

Metastaze pulmonare

Acestea sunt frecvente în cancerul de sân, cancerul de colon și tumorile capului și gâtului. Prezentarea este de obicei cu o leziune pe radiografie toracică sau CT. Leziunile solitare necesită investigații, deoarece metastazele unice pot fi dificil de distins de o tumoră pulmonară primară. Se poate presupune că pacienții cu doi sau mai mulți noduli pulmonari au metastaze. Abordarea tratamentului depinde de amploarea bolii în plămâni și în alte părți. Pentru leziunile solitare, intervenția chirurgicală trebuie luată în considerare cu o

rezecție pene generoasă. Radioterapia, chimioterapia sau terapia endocrină pot fi utilizate ca tratament sistemic și depind de diagnosticul de cancer primar.

Metastaze hepatice

Cancerul metastatic la ficat poate reprezenta singura componentă sau limitatoare de viață a bolii pentru mulți cu cancer colorectal, melanom ocular, tumori neuro-endocrine și, mai rar, alte tipuri de tumori. Cele mai frecvente manifestări clinice sunt durerea în cadranul superior drept din cauza întinderii capsulei hepatice,

icter, tulburări ale testelor funcției hepatice sau o anomalie detectată la imagistică. În cazuri selectate, poate fi avută în vedere rezecția metastazei. În cancerul colorectal, rezecția cu succes a unei metastaze îmbunătățește supraviețuirea la 5 ani de la 3% la 30-40%. Alte tehnici, cum ar fi chemoembolizarea sau ablația cu radiofrecvență, pot fi, de asemenea, utilizate, cu condiția ca numărul și dimensiunea metastazelor să rămână mici. Dacă acestea nu sunt fezabile, simptomele pot răspunde la chimioterapia sistemică.

Metastaze osoase

Osul este al treilea organ cel mai frecvent implicat de metastaze, după plămâni și ficat. Metastazele osoase reprezintă o problemă clinică majoră la pacienții cu mielom și cancer de sân sau de prostată, dar alte tumori care metastazează în mod obișnuit la os includ cele ale rinichilor și tiroidei. Metastazele osoase reprezintă o problemă de management din ce în ce mai mare în alte tipuri de tumori care nu vizează în mod clasic osul, datorită supraviețuirii prelungite a pacienților în general. În consecință, gestionarea eficientă a metastazelor osoase a devenit un accent în tratamentul pacienților cu multe cancere incurabile.

Caracteristici clinice

Prezentările principale sunt cu durere, fracturi patologice și compresie a măduvei spinării (p. 272). Durerea tinde să fie progresivă și mai accentuată noaptea și poate fi parțial atenuată de activitate, dar ulterior devine mai constantă în natură și este exacerbată de mișcare. Cele mai multe fracturi patologice apar în cancerul de sân metastatic (53%); alte tipuri de tumori asociate cu fractură includ rinichiul (11%), plămânul (8%), tiroida (5%), limfomul (5%) și prostata (3%).

Investigatii si management

Cea mai sensibilă modalitate de a detecta metastazele osoase este scanarea osoasă izotopică. Acest lucru poate avea rezultate fals pozitive în vindecarea osului, în special ca răspuns de erupție după tratament și rezultate fals negative apar în mielomul multiplu din

cauza suprimării activității osteoblastelor. Prin urmare, filmele simple cu raze X sunt preferate pentru orice sediu de durere osoasă, deoarece leziunile litice pot să nu fie detectate printr-o scanare osoasă. La pacienții cu o singură leziune, este deosebit de important să se efectueze o biopsie pentru a obține un diagnostic tisular, deoarece tumorile osoase primare pot arăta foarte asemănătoare cu metastazele pe radiografie.

Principalele obiective ale managementului sunt:

ameliorarea durerii

păstrarea și restabilirea funcției

stabilizarea scheletului

controlul local al tumorii (de exemplu, ameliorarea impactului tumorii asupra structurii normale).

Intervenția chirurgicală poate fi justificată atunci când există dovezi de instabilitate a scheletului (de exemplu, anterioară sau

„Utilizarea bifosfonaților la pacienții cu cancer cu metastaze osoase are ca rezultat scăderea durerii și o scădere a evenimentelor legate de schelet”.

Dennis K, și colab. J Rad Oncol; epub 17 iulie 2012; 1(1): DOI: 10.1007/ s13566-012-0058-3.

Dror Michaelson M, Smith MR. J Clin Oncol 2005; 23(32): 8219-8224.fractura coloanei vertebrale posterioare) sau o fractură iminentă (de exemplu, leziune litică mare pe un os care poartă greutatea cu mai mult de 50% implicare corticală). Bifosfonații intravenosi (pamidronat, acid zoledronic sau ibandronat) sunt utilizați pe scară largă pentru metastazele osoase și sunt eficienți în ameliorarea durerii și în reducerea evenimentelor suplimentare legate de schelet, cum ar fi fracturile și hipercalcemia (Caseta 11.15). În anumite tipuri de cancer, cum ar fi de sân și prostată, terapia hormonală poate fi eficientă. Radioterapia, sub formă de terapie cu fascicul extern sau radionucleotide sistemice (tratament cu stronțiu), poate fi de asemenea utilă acestor pacienți. În unele situații (de exemplu, carcinomul mamar), chimioterapia poate fi utilizată și în gestionarea metastazelor osoase.

Revărsat pleural malign

Aceasta este o complicație frecventă a cancerului și 40% din toate revărsările pleurale se datorează malignității. Cele mai frecvente cauze sunt cancerele pulmonare și de sân, iar prezența unui revărsat indică o boală avansată și incurabilă. Prezentarea poate fi cu dispnee, tuse sau disconfort toracic, care poate fi de natură plictisitoare sau pleuritică. Diagnosticul și managementul ascitei este discutat la p. 938.

Investigatii si management

Aspiratul pleural este investigația cheie și poate arăta prezența celulelor maligne. Efuziunile maligne sunt în mod obișnuit colorate cu sânge și sunt exsudate cu un raport crescut de lichid la lactat dehidrogenază (LDH) seric (> 0,6) și un raport crescut de fluid la proteine serice (> 0,5). Tratamentul trebuie să se concentreze pe ameliorarea simptomelor și să fie adaptat condiției fizice și prognosticului pacientului. Aspirația singură poate fi un tratament adecvat la pacienții fragili cu o speranță de viață limitată (Caseta 11.16). Cei care prezintă revărsat pleural malign ca manifestare inițială a cancerului de sân, cancer pulmonar cu celule mici, tumori cu celule germinale sau limfom trebuie

Cum să aspirați un revărsat pleural malign

Cereți pacientului să se ridice și să se aplece ușor înainte.

Identificați un loc potrivit pentru aspirație. De obicei, aceasta ar trebui să fie în linia mijlocie scapulară, sub partea superioară a nivelului fluidului și deasupra diafragmei.

Confirmați că locul se află sub nivelul lichidului examinând radiografia toracică și percutanând pieptul.

Infiltrați pielea și spațiul intercostal imediat deasupra coastei de dedesubt cu lidocaină 1%.

Pe măsură ce avansați acul, aspirați la fiecare pas înainte de a injecta anestezicul local.

La ajungerea în cavitatea pleurală, ar trebui să puteți aspira lichid pleural; când o faci, observă adâncimea acului.

Introduceți un ac de toracenteză în spațiul pleural, avansându-l de-a lungul aceleiași căi ca a fost utilizat pentru anestezicul local și conectați-l la un robinet cu trei căi și un recipient pentru a colecta lichidul.

Scurgeți revărsatul pleural, până la maximum 1,5 L. Dacă revărsatul este mai mare decât acesta, repetați procedura de mai multe ori, dacă este necesar.

Luați în considerare utilizarea plasării ghidate cu ultrasunete a unui cateter de drenaj dacă revărsatul se dovedește dificil de drenat.

Drenurile permanente pot fi utile pentru unii pacienți cu revărsări recurente în care pleurodeza nu este posibilă.

li se aspiră lichidul și ar trebui să li se administreze chimioterapie sistemică pentru a încerca să trateze boala din spațiul pleural. Opțiunile de tratament pentru pacienții cu

revărsat pleural recurent includ pleurodeza, pleurectomia și șuntul pleuroperitoneal. În mod ideal, pleurodeza ar trebui încercată odată ce revărsatul reapar după drenajul inițial.

TERAPEUTICĂ ÎN ONCOLOGIE

Terapia anticancer poate fi fie curativă, fie paliativă, iar această distincție influențează abordarea managementului pacienților individuali. Scopul tratamentului trebuie consemnat în notele medicale.

Chimioterapia paliativă este cel mai frecvent tratament și este utilizată în primul rând pentru a trata pacienții cu metastaze. Scopul este o îmbunătățire a simptomelor, cu accent pe îmbunătățirea calității vieții, iar orice creștere a supraviețuirii este secundară. Ca rezultat, tratamentul trebuie să fie bine tolerat și ar trebui să urmărească reducerea la minimum a efectelor adverse.

Chimioterapia adjuvantă se administrează după o intervenție inițială care este concepută pentru a cito-reduce volumul tumorii și pentru a elimina toate bolile macroscopice. Se administrează apoi chimioterapia cu intenția de a eradica boala micrometastatică care rămâne. Accentul se pune pe obținerea unei îmbunătățiri a supraviețuirii fără boală și a supraviețuirii globale.

Chimioterapia neoadjuvantă sau terapia medicală primară este cazul în care chimioterapia este administrată mai întâi înainte de o procedură cito-reductivă planificată. Acest lucru poate duce la o cerință redusă pentru intervenție chirurgicală, poate crește probabilitatea reușită de debulking, poate reduce durata spitalizării și poate îmbunătăți starea de fitness a pacientului înainte de debulking interval. Această abordare are aceleași obiective ca și tratamentul adjuvant, dar creează o oportunitate pentru cercetarea translațională de a măsura răspunsurile la tratament și de a se corela cu specimenele ulterioare îndepărtate în momentul intervenției chirurgicale.

Chimioprevenția este utilizarea agenților farmacologici pentru a preveni dezvoltarea cancerului la pacienții identificați ca fiind expuși unui risc deosebit. Prin urmare, agenții utilizați urmăresc modificarea riscului și, ca atare, nu ar trebui să aibă efecte adverse semnificative.

Tratament chirurgical

Chirurgia are un rol esențial în managementul cancerului. Există trei situații principale în care este necesar.

Biopsie

În marea majoritate a cazurilor, este necesar un diagnostic histologic sau citologic al cancerului, iar țesutul va oferi, de asemenea, informații importante, cum ar fi tipul și diferențierea tumorii, pentru a ajuta la managementul ulterior. Citologia poate fi obținută prin aspirație cu ac fin, dar de obicei se preferă o biopsie. Aceasta poate fi o biopsie de bază, o biopsie ghidată de imagine sau o biopsie de excizie.

Excizie

Principalul management curativ al majorității cancerelor solide este excizia chirurgicală. În cazurile precoce, localizate, de cancer colorectal, de sân și pulmonar, ratele de vindecare sunt ridicate odată cu intervenția chirurgicală. Există tot mai multe dovezi că rezultatul este legat de expertiza chirurgicală și majoritatea echipelor multidisciplinare includ chirurgi cu experiență în gestionarea unui anumit cancer. Există unele tipuri de cancer pentru care intervenția chirurgicală este una dintre cele două sau mai multe opțiuni de management primar, iar rolul echipei multidisciplinare este de a recomanda un tratament adecvat pentru un anumit pacient. Exemplele includ carcinomul de prostată și carcinomul cu celule tranziționale al vezicii urinare, în care radioterapia și intervenția chirurgicală pot fi la fel de eficiente.

Paliativ

Procedurile chirurgicale sunt adesea cea mai rapidă și eficientă metodă de atenuare a simptomelor. Exemplele includ tratamentul incontinenței fecale cu o colostomie nefuncțională; fixarea fracturilor patologice și decomprimarea compresiei măduvei spinării; și tratamentul leziunilor cutanate fungating prin operație de „toaletă”. Un rol mai specializat al intervenției chirurgicale îl reprezintă rezecția maselor reziduale după chimioterapie și, în cazuri foarte selectate, rezecția metastazelor.

Chimioterapia sistemică

Medicamentele chimioterapeutice sunt clasificate după modul lor de acțiune. Ele au cea mai mare activitate în celulele în proliferare și aceasta oferă rațiunea utilizării lor în tratamentul cancerului. Cu toate acestea, agenții chimioterapeutici nu sunt specifici pentru celulele canceroase, iar efectele secundare ale tratamentului sunt rezultatul acțiunilor lor anti-proliferative în țesuturile normale, cum ar fi măduva osoasă, pielea și intestinul.

Terapie combinată

Pentru a depăși rezistența la medicamente și pentru a limita efectele secundare ale diferitelor medicamente, chimioterapia este cel mai frecvent administrată ca o combinație de agenți. Combinațiile includ de obicei medicamente din clase diferite, cu scopul de a viza mai multe căi și de a obține un efect terapeutic maxim. Medicamentele sunt administrate în mod convențional prin injecție intravenoasă la fiecare 3-4 săptămâni, permițând pacientului suficient timp pentru a se recupera de efectele toxice pe termen scurt înainte de următoarea doză. De obicei, se administrează între patru și opt astfel de cicluri de tratament. Mai recent, au fost dezvoltate alte strategii. De exemplu, 5-fluorouracil (5-FU), care are un timp de înjumătățire foarte scurt, are o eficacitate crescută atunci când este administrat prin perfuzie intravenoasă continuă, folosind un cateter intravenos semipermanent. Cu toate acestea, utilizarea unor astfel de catetere nu este lipsită de riscuri, iar potențialul 5-FU oral este acum explorat, folosind precursori precum capecitabina. Programele de administrare la intervale săptămânale sau de 2 săptămâni și-au găsit locul și în managementul bolilor

maligne atât solide, cât și hematologice. Fiecare tip de tumoră are regimuri specifice care sunt utilizate în diferite stadii ale bolii.

Mod de administrare

Majoritatea medicamentelor trebuie administrate intravenos, iar multe sunt vezicante sau iritante local dacă există o extravazare. Chimioterapia trebuie administrată într-o venă în care perfuzia curge liber pentru a minimiza riscul de extravazare. Câțiva pacienți necesită venoasă centrală

catetere datorită naturii tratamentului lor sau accesului vascular deficitar. Pacienții care primesc chimioterapie prin linie periferică trebuie supravegheați cu atenție, iar chimioterapia întreruptă la primul semn de extravazare. Chimioterapia este potențial periculoasă pentru persoana care administrează terapia, deoarece substanțele citotoxice sunt cancerigene și teratogene. Având în vedere acest lucru, trebuie să existe politici pentru utilizarea mănușilor și șorțurilor și pentru eliminarea în siguranță a seringilor care conțin substanțe citotoxice. Alți agenți chimioterapeutici orali au fost dezvoltați în ultimii 30 de ani, deși nu mulți și-au înlocuit omologii lor intravenosi.

Efecte adverse

Majoritatea substanțelor citotoxice au o fereastră sau indice terapeutic îngust și pot avea efecte adverse semnificative, așa cum se arată în Figura 11.6. Este adesea necesară o terapie de susținere considerabilă pentru a permite pacienților să tolereze terapia și să obțină beneficii. Greața și vărsăturile sunt frecvente, dar cu antiemetice moderne, regimuri cum ar fi combinația de dexametazonă și antagoniști foarte selectivi ai receptorilor 5-hidroxitriptaminei (5-HT3), precum ondansetronul, majoritatea pacienților primesc chimioterapie fără probleme semnificative. Mielosupresia este comună pentru aproape toate substanțele citotoxice. Acest lucru nu numai că limitează doza de medicament, dar poate provoca și complicații care pun viața în pericol. Riscul de neutropenie poate fi redus prin utilizarea unor factori de creștere specifici care accelerează repopularea celulelor precursoare mieloide. Cel mai frecvent utilizat este factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF), care este utilizat pe scară largă împreună cu schemele de chimioterapie care induc o rată ridicată de neutropenie. Mai recent, a fost, de asemenea, utilizat pentru a „accelera" administrarea chimioterapiei, permițând administrarea dozelor standard la intervale mai scurte, în cazul în care factorul de limitare a frecvenței a fost timpul necesar pentru recuperarea numărului de neutrofile periferice. S-a demonstrat acum că regimurile de chimioterapie accelerată oferă avantaje terapeutice în cancerul pulmonar cu celule mici, limfomul și, eventual, cancerul de sân.

Radioterapia

Radioterapia (radioterapia) presupune tratarea cancerului cu radiații ionizante; pentru anumite cancere localizate poate fi curativ. Radiațiile ionizante pot fi eliberate de radiațiile emise de degradarea izotopilor radioactivi sau de fascicule de radiații de înaltă energie, de obicei raze X. De obicei se folosesc trei metode:

Teleterapie: aplicare de la distanță cu un accelerator liniar.

Brahiterapie: aplicarea directă a unei surse radioactive pe sau într-o tumoră. Acest lucru permite eliberarea unei doze foarte mari, localizate de radiații și este parte integrantă a gestionării radiațiilor localizate

cancere de cap și gât și cancer de col uterin și endometru.

• Injectarea intravenoasă a unui radioizotop: cum ar fi iodul pentru cancerul tiroidian și 89stronțiul pentru tratamentul metastazelor osoase din cancerul de prostată.

Majoritatea tratamentelor sunt acum livrate prin acceleratoare liniare; acestea produc fascicule de electroni sau raze X de înaltă energie care sunt utilizate pentru a viza țesutul tumoral. Indiferent de metoda de livrare, efectul biologic al radiațiilor ionizante este de a provoca leziuni letale și subletale ale ADN-ului. Deoarece țesuturile normale sunt, de asemenea, radiosensibile, tratamentul trebuie conceput pentru a maximiza expunerea tumorii și a minimiza expunerea țesuturilor normale. Acest lucru este acum posibil cu tehnici moderne de imagistică, cum ar fi CT și RMN, care permit o mai bună vizualizare a țesutului normal și tumoral. În plus, tehnici precum radioterapia conformală, unde sunt utilizate mai degrabă forme decât fascicule convenționale pătrate sau dreptunghiulare, permit direcționarea mult mai precisă a terapiei către tumoră și reduc volumul de țesut normal iradiat cu până la 40% în comparație cu tehnicile neconforme.

Diferențele biologice dintre țesuturile normale și cele tumorale sunt, de asemenea, folosite pentru a obține un câștig terapeutic. Esențial pentru aceasta este fracționarea, care presupune eliberarea zilnică a radiației ca un număr de doze mici. Acest lucru permite celulelor normale să se refacă în urma leziunilor cauzate de iradiere, dar recuperarea are loc într-o măsură mai mică în celulele maligne. Regimurile de fracționare variază de la centru la centru, dar tratamentele radicale administrate cu intenție curativă sunt adesea livrate în 20-30 de fracții administrate zilnic, 5 zile pe săptămână, timp de 4-6 săptămâni. Radioterapia poate fi, de asemenea, extrem de utilă pentru ameliorarea simptomelor, iar pentru tratamente paliative ca acesta un număr mai mic de fracții (1-5) este de obicei adecvat.

Atât țesuturile normale, cât și cele maligne variază foarte mult în ceea ce privește sensibilitatea lor la radioterapie. Tumorile cu celule germinale și limfoamele sunt extrem de radiosensibile și dozele relativ mici sunt adecvate pentru vindecare, dar majoritatea cancerelor necesită doze apropiate sau mai mari decât cele care pot fi tolerate de structurile normale adiacente. De asemenea, țesutul normal variază în ceea ce privește radiosensibilitatea, sistemul nervos central, intestinul subțire și plămânul fiind printre cele mai sensibile. Efectele secundare ale radioterapiei (vezi Fig. 11.6) depind de țesuturile normale tratate, de radiosensibilitatea acestora și de doza administrată.

Efecte adverse

O reacție inflamatorie acută apare de obicei spre sfârșitul majorității tratamentelor radicale și este localizată în zona tratată. De exemplu, reacțiile cutanate sunt frecvente în cazul radioterapiei de sân sau perete toracic și proctită și cistita cu tratament la vezica urinară sau prostată. Aceste reacții acute se instalează pe o perioadă de câteva săptămâni după tratament, presupunând că toleranța tisulară normală nu a fost depășită. Efectele tardive ale radioterapiei se dezvoltă la 6 săptămâni sau mai mult după tratament și apar la 5-10% dintre pacienți. Exemplele includ afectarea nervului brahial și fibroza subcutanată după tratamentul cancerului de sân și contracția și fibroza vezicii urinare după tratamentul pentru cancerul vezicii urinare. Există riscul de a induce cancer după radioterapie, care variază în funcție de locul tratat și dacă pacientul a avut alt tratament, cum ar fi chimioterapia.

Terapia hormonală

Terapia hormonală este utilizată cel mai frecvent în tratamentul cancerului de sân și al cancerului de prostată. Tumorile mamare care sunt pozitive pentru exprimarea receptorului de estrogen (ER) răspund bine la terapia anti-estrogenă, iar evaluarea stării ER este acum standard în diagnosticul cancerului de sân. Mai multe medicamente sunt acum disponibile care reduc nivelul de estrogen sau blochează efectele estrogenului asupra receptorului. Când este țintită în mod corespunzător, terapia hormonală adjuvantă reduce riscul de recidivă și deces cel puțin la fel de mult ca chimioterapia, iar în cazurile avansate poate induce boli stabile și remisiuni care pot dura luni până la ani, cu toxicitate acceptabilă. Manipularea hormonală poate fi eficientă în alte tipuri de cancer. În cancerul de prostată, terapia hormonală (de exemplu, analogii hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH) cum ar fi goserelina și/sau anti-androgeni precum bicalutamida) care vizează reducerea nivelului de androgeni poate oferi un control bun pe termen lung al bolii avansate, dar nu există dovezi convingătoare că este o terapie eficientă după o intervenție chirurgicală potențial curativă. Progestativele sunt active în tratamentul cancerului de endometru și de sân. În situația metastatică, utilizarea progestogenului (de exemplu acetat de megestrol) este asociată cu rate de răspuns de 20-40% în cancerul endometrial. În cancerul de sân, progestogenii sunt utilizați la pacienții a căror boală a progresat cu terapia convențională anti-estrogenă. Mecanismul lor exact în această situație nu este pe deplin înțeles.

Imunoterapie

Un stimul profund pentru sistemul imunitar al pacientului poate modifica uneori istoria naturală a unei afecțiuni maligne, iar descoperirea interferonilor a fost impulsul multor cercetări. Deși tumorile solide prezintă puține beneficii, interferonii sunt activi în melanom și limfom și există dovezi că aceștia sunt folositori ca adjuvanți (după intervenție chirurgicală și respectiv chimioterapie) pentru a întârzia recidiva. Nu s-a dovedit dacă

stimularea sistemului imunitar indusă de interferon este capabilă de eradicarea bolii microscopice. Răspunsurile imune mai puternice pot fi obținute cu agenți puternici precum interleukina-2 (IL-2), dar toxicitatea sistemică însoțitoare este o problemă care trebuie depășită. Cel mai izbitor exemplu de imunoterapie de succes este cel cu rituximab, un anticorp împotriva antigenului comun al celulelor B CD20. Crește ratele de răspuns complet și îmbunătățește supraviețuirea în limfomul non-Hodgkin cu celule mari difuze atunci când este combinat cu chimioterapie și este, de asemenea, eficient în atenuarea limfomului non-Hodgkin folicular avansat (p. 1043).

Terapii biologice

exemple sunt discutate mai jos, dar în anii următori mulți alți astfel de agenți vor intra în uz clinic, cu potențialul de a revoluționa abordarea noastră față de unele tipuri de cancer.

Gefitinib/erlotinib

Acești agenți inhibă activitatea receptorului factorului de creștere epidermic, care este supraexprimat în multe tumori solide. Cu toate acestea, activitatea medicamentelor nu depinde de cantitatea de supraexpresie a receptorului, ci de factori precum numărul de copii ale genei și starea mutației.

Imatinib

Imatinib a fost dezvoltat pentru a inhiba produsul genei BCR-ABL, tirozin kinaza, care este responsabilă pentru leucemia mieloidă cronică (p. 1039), și face acest lucru extrem de eficient. De asemenea, este activ în tumora stromală gastrointestinală (GIST), un tip de sarcom care are supraexprimarea unei alte tirozin kinazei de suprafață celulară, c-kit. Acest agent are o tolerabilitate bună și este deosebit de util în GIST, unde chimioterapia convențională este mai puțin eficientă.

Bevacizumab

Acesta este un anticorp monoclonal umanizat care inhibă factorul de creștere a endoteliului vascular A (VEGF-A), un stimulent cheie al angiogenezei în tumori. Aceasta are activitate în cancerele colorectal, pulmonar, mamar, renal și ovarian, deși autorizația a fost retrasă ulterior pentru cancerul de sân; în timp ce bevacizumab încetinește rata de progresie a cancerului de sân metastatic, a avut un impact redus asupra supraviețuirii sau a îmbunătățirii calității vieții.

Trastuzumab

Trastuzumab (herceptin) vizează receptorul HER2, o oncogenă care este supraexprimată în aproximativ o treime din cancerele de sân și într-o serie de alte tumori solide. Este eficient ca terapie cu un singur agent, dar îmbunătățește și supraviețuirea la pacienții cu cancer de sân avansat atunci când este utilizat împreună cu chimioterapie. Din păcate, trastuzumab

poate induce insuficiență cardiacă printr-un mecanism biologic necunoscut, în special în combinație cu doxorubicină.

CANCER SPECIFICI

Diagnosticul și gestionarea cancerelor sunt discutate mai detaliat în altă parte a cărții (caseta 11.17). Aici discutăm despre caracteristicile clinice, patogeneza și managementul tumorilor comune care nu sunt acoperite în altă parte.

Cancer mamar

La nivel global, incidența cancerului de sân este a doua după cea a cancerului pulmonar și boala reprezintă principala cauză a deceselor cauzate de cancer în rândul femeilor. Carcinomul ductal invaziv cu sau fără carcinom ductal in situ (DCIS) este cea mai frecventă histologie, reprezentând 70%, în timp ce carcinomul lobular invaziv

reprezintă majoritatea cazurilor rămase. DCIS constituie 20% din cancerele de sân detectate prin screening-ul mamografic. Este multifocal la o treime dintre femei și are un risc mare de a deveni invaziv (10% la 5 ani numai după excizie). DCIS pur nu provoacă metastaze ganglionare, deși acestea se găsesc în 2% din cazurile în care ganglionii sunt examinați, din cauza cancerului invaziv nedetectat. Carcinomul lobular in situ (LCIS) este un factor de risc predispozant pentru dezvoltarea cancerului la fiecare sân (7% la 10 ani). Supraviețuirea cancerului de sân în funcție de stadiu este prezentată în caseta 11.18.

Patogeneza

Atât factorii genetici, cât și cei hormonali joacă un rol; aproximativ 5-10% dintre cancerele de sân sunt ereditare și apar la pacienții cu mutații ale genelor BRCA1, BRCA2, AT sau TP53. Expunerea prelungită la estrogen asociată cu menarha precoce, menopauza târzie și utilizarea terapiei de substituție hormonală (HRT) a fost asociată cu un risc crescut. Alți factori de risc includ obezitatea, consumul de alcool, nuliparitatea și prima sarcină târzie. Nu există dovezi clare care să lege utilizarea pilulei contraceptive de cancerul de sân.

Caracteristici clinice

Cancerul de sân se prezintă de obicei ca urmare a screening-ului mamografic sau ca o masă palpabilă cu scurgere mameloană la 10% și durere la 7% dintre pacienți. Prezentările mai puțin frecvente includ carcinomul inflamator cu indurare difuză a pielii sânului, iar acest lucru conferă un prognostic advers. Aproximativ 40% dintre pacienți vor avea boală ganglionară axilară, probabilitatea corelând cu creșterea dimensiunii tumorii primare. Metastazele la distanță sunt rar prezente la diagnostic și cele mai frecvente locuri de

răspândire sunt: os (70%), plămâni (60%), ficatul (55%), pleura (40%), suprarenalele (35%), pielea (30%) și creierul (10-20%).

Investigatii

După examinarea clinică, pacienții trebuie să aibă imagini cu mamografie sau evaluare cu ultrasunete și o biopsie folosind aspirație cu ac fin pentru citologie sau biopsie de bază pentru histologie. Evaluarea histologică trebuie efectuată pentru a evalua tipul tumorii și pentru a determina starea receptorilor de estrogen și progesteron (ER/PR) și starea HER2. Dacă se suspectează răspândirea la distanță, sunt necesare CT a toracelui și abdomenului și o scanare osoasă izotopică.

management

Chirurgia este pilonul de bază al tratamentului pentru majoritatea pacienților, iar acesta poate varia de la o tumorectomie, în care este îndepărtată doar tumora, până la mastectomie, în care este îndepărtat întreg sânul. Prelevarea ganglionilor limfatici se efectuează în momentul intervenției chirurgicale. Radioterapia adjuvantă se administrează pentru a reduce riscul de recidivă locală la 4-6%. Terapia hormonală adjuvantă îmbunătățește supraviețuirea fără boală și globală la pacienții pre și post-menopauză care au tumori care exprimă ER. Pacienții cu risc scăzut, cu tumori mici și ER pozitive, necesită doar terapie hormonală adjuvantă cu tamoxifen. Pacienții cu tumori care sunt ER-pozitive și care sunt în premenopauză ar trebui să primească un analog LHRH. Inhibitorii de aromatază au, de asemenea, beneficii în acest context și sunt încă în curs de investigare.

Chimioterapia adjuvantă este luată în considerare pentru pacienții cu risc mai mare de recidivă. Factorii care cresc riscul de recidivă includ o tumoare mai mare de 1 cm, o tumoare care este ER-negativă sau prezența ganglionilor limfatici axilari implicați. Astfel de pacienți ar trebui să li se ofere chimioterapie adjuvantă, care îmbunătățește supraviețuirea fără boală și supraviețuirea globală (Caseta 11.19). Rolul tratamentului adjuvant a fost studiat prin meta-analize și datele susțin utilizarea adjuvantului trastuzumab, un anticorp monoclonal umanizat la HER2, în plus față de standard.

Utilizarea chimioterapiei adjuvante și

~ 1 terapie endocrina in cancerul de san precoce

„Utilizarea chimioterapiei pe bază de antracicline reduce rata anuală a cancerului de sân de la 38% la 20%, în timp ce utilizarea adjuvantă a tamoxifenului timp de 5 ani în cancerul de sân precoce pentru pacienții cu boală ER pozitivă reduce rata anuală de deces prin cancer de sân cu 31%.'

• Grupul de colaborare pentru studiile precoce pentru cancerul de sân (EBCTCG). Lancet 4 feb 2012; 379(9814):432-444.chimioterapia pentru femeile cu cancer de sân HER2-pozitiv timpuriu.

Managementul bolii metastatice include radioterapia pentru a calma metastazele osoase dureroase și terapia endocrină de linia a doua cu inhibitori de aromatază, care inhibă producția periferică de estrogen în țesuturile suprarenale și adipoase. Boala avansată ER-negativă poate fi tratată cu chimioterapie combinată.

Cancerul ovarian

Cancerul ovarian este cea mai frecventă tumoră ginecologică din țările occidentale. Majoritatea cancerelor ovariane sunt de origine epitelială (90%), iar până la 7% dintre femeile cu cancer ovarian au antecedente familiale pozitive. Pacienții se prezintă adesea târziu în cancerul ovarian cu disconfort abdominal vag, dureri de spate, balonare, alterarea obiceiului intestinal și scădere în greutate. Ocazional, depozitele peritoneale sunt palpabile ca un „tort" omental și noduli în ombilic (noduli Sora Mary Joseph).

Patogeneza

Factorii genetici și de mediu joacă un rol. Riscul de cancer ovarian este crescut la pacientele cu mutații BRCA1 sau BRCA2, iar familiile Lynch de tip II (un subtip de cancer de colon ereditar non-polipoz (HNPCC)) au tumori ovariene, endometriale, colorectale și gastrice din cauza mutațiilor enzimelor de reparare a nepotrivirii. Vârsta avansată, nuliparitatea, stimularea ovariană și descendența caucaziană cresc toate riscul de cancer ovarian, în timp ce ovulația suprimată pare să protejeze, așa că s-a demonstrat că sarcina, alăptarea prelungită și pilula contraceptivă reduc riscul de cancer ovarian.

Investigatii

Evaluarea inițială pentru pacienții cu suspiciune de malignitate ovariană include imagistică sub formă de ultrasunete și CT. Nivelurile serice ale markerului tumoral CA-125 sunt adesea măsurate. Chirurgia joacă un rol cheie în diagnosticul, stadializarea și tratamentul cancerului ovarian, iar în cazurile precoce, palparea viscerelor, spălarea intraoperatorie și biopsiile sunt în general efectuate pentru a defini extinderea bolii.

management

La începutul bolii, intervenția chirurgicală urmată de chimioterapie adjuvantă cu carboplatină sau carboplatin plus paclitaxel este tratamentul de elecție. Intervenția chirurgicală trebuie să includă îndepărtarea tumorii împreună cu histerectomie totală, salpingo-oforectomie bilaterală și omentectomie. Chiar și în boala avansată, intervenția chirurgicală este întreprinsă pentru a reduce volumul tumorii și este urmată de chimioterapie adjuvantă, folosind de obicei carboplatină și paclitaxel. Bevacizumab este indicat pentru pacienții cu tumori de grad înalt care sunt suboptim de volum sau cei cu un model biologic mai agresiv. Monitorizarea recăderii se realizează printr-o combinație de CA-125 seric și examen clinic cu imagistică CT pentru cei cu suspiciune de recidivă. Chimioterapia de linia a doua are ca scop ameliorarea simptomelor și nu trebuie utilizată pentru creșterea CA-125 numai în absența simptomelor. Tratamentele pot include suplimentar platină/

combinație de paclitaxel, doxorubicină lipozomală sau topotecan. Aceste regimuri sunt asociate cu o rată de răspuns de 10-40%. Cele mai bune răspunsuri sunt observate la pacienții cu un interval fără tratament mai mare de 12 luni.

Cancer endometrial

Cancerul endometrial reprezintă 4% din toate afecțiunile maligne ale femeilor, producând un risc de 1 din 73 de-a lungul vieții. Majoritatea pacienților sunt în postmenopauză, cu o incidență maximă la vârsta de 50-60 de ani. Mortalitatea cauzată de cancerul endometrial este în scădere în prezent. Cea mai frecventă prezentare este cea a sângerării post-menopauză, care deseori duce la detectarea bolii înainte ca răspândirea la distanță să aibă loc.

Patogeneza

Estrogenul joacă un rol important în patogeneza cancerului endometrial, iar factorii care măresc durata expunerii la estrogeni, cum ar fi nuliparitatea, menarha precoce, menopauza târzie și HRT neopozițională, cresc riscul. Cancerul endometrial este de 10 ori mai frecvent la femeile obeze și se crede că acest lucru se datorează nivelurilor crescute de estrogeni.

Investigatii

Diagnosticul este confirmat prin biopsie endometrială.

management

Chirurgia este tratamentul de elecție și este folosită și pentru stadializare. Se efectuează histerectomie și salpingo-ooforectomie bilaterală cu citologie peritoneală și, în unele cazuri, disecție ganglionară. Acolo unde tumora se extinde dincolo de 50% din interiorul miometrului, implică colul uterin și ganglionii limfatici locali sau există invazie a spațiului limfovascular, se recomandă radioterapia pelvină adjuvantă. Chimioterapia și terapiile hormonale nu au demonstrat un avantaj suficient de supraviețuire pentru a fi recomandate pentru utilizarea de rutină în cadrul adjuvantului, dar au un rol în boala recurentă.

Cancer de col uterin

Aceasta este a doua cea mai frecventă tumoare ginecologică la nivel mondial. Incidența este în scădere în țările dezvoltate, dar continuă să crească în țările în curs de dezvoltare. Cancerul de col uterin este principala cauză de deces prin cancer ginecologic. Cea mai frecventă prezentare este cu un frotiu anormal, dar în cazul bolii avansate local, prezentarea este cu sângerare vaginală, disconfort, secreție sau simptome atribuibile implicării structurilor adiacente, cum ar fi vezica urinară sau peretele rectal sau pelvin. Ocazional, pacienții prezintă metastaze la distanță în oase și plămâni.

Patogeneza

Există o asociere puternică între cancerul de col uterin și activitatea sexuală, care include sexul la o vârstă fragedă și partenerii sexuali multipli. Infecția cu HPV are un rol cauzal important, iar acest lucru a susținut introducerea unor programe de imunizare a adolescenților împotriva HPV în efortul de a preveni dezvoltarea ulterioară a cancerului de col uterin (p. 425).

Investigatii

Diagnosticul se face prin frotiu sau biopsie conică. Diagnostic se foloseste si dilatatia si chiuretajul, cu cistoscopie si sigmoidoscopie flexibila daca sunt simptome referibile la vezica urinara, colon sau rect. Spre deosebire de alte afecțiuni maligne ginecologice, cancerul de col uterin este o boală în stadiu clinic. RMN-ul este adesea folosit pentru a caracteriza tumora primară. Ar trebui efectuată o radiografie toracică de rutină pentru a ajuta la excluderea metastazelor pulmonare. Se efectuează CT a abdomenului și pelvisului pentru a căuta metastaze în ficat și ganglioni limfatici și pentru a exclude hidronefroza și hidroureterul.

management

Aceasta depinde de stadiul bolii. Boala pre-malignă poate fi tratată cu ablație cu laser sau diatermie, în timp ce în boala microinvazivă se folosește o excizie de ansă mare a zonei de transformare (LLETZ) sau o histerectomie simplă. Boala invazivă, dar localizată, necesită o intervenție chirurgicală radicală, în timp ce chimioterapia și radioterapia, inclusiv brahiterapia, pot fi administrate ca tratament primar, în special la pacienții cu caracteristici de prognostic adverse, cum ar fi boala voluminoasă sau avansată local, sau invazia ganglionilor limfatici sau a parametriului. În boala metastatică, chimioterapia pe bază de cisplatină poate fi benefică în ameliorarea simptomelor, dar nu îmbunătățește semnificativ supraviețuirea.

Tumori ale capului și gâtului

Cancerele capului și gâtului sunt de obicei tumori scuamoase care apar în nazofaringe, hipofaringe și laringe. Acestea sunt cele mai frecvente la bărbații în vârstă, dar acum apar cu o frecvență tot mai mare într-o cohortă mai tânără, precum și la femei, în special în cazul cancerelor orofaringiene. Incidența tot mai mare a cancerelor orofaringiene, în special în lumea dezvoltată, este considerată a fi secundară infecției cu HPV. Prezentarea depinde de localizarea tumorii primare și de amploarea bolii. De exemplu, cancerele laringiene precoce se pot prezenta cu răgușeală, în timp ce boala locală mai extinsă se poate prezenta cu durere din cauza invaziei structurilor locale sau cu un nod în gât. Pacienții care se prezintă târziu au adesea simptome pulmonare, deoarece acesta este cel mai frecvent loc al metastazelor la distanță (caseta 11.20).

Patogeneza

Tumorile sunt puternic asociate cu un istoric de fumat și consum excesiv de alcool, dar alți factori de risc recunoscuți includ virusul Epstein-Barr pentru cancerul nazofaringian și infecția cu HPV pentru tumorile orofaringiene.

Investigatii

Este necesară o inspecție atentă a locului primar ca parte a procesului de stadializare, iar majoritatea pacienților vor necesita evaluare și examinare endoscopică sub anestezie. Biopsiile tisulare trebuie prelevate de la locul cel mai accesibil. CT a locului primar și a toracelui este

Caracteristici de prezentare comune în funcție de localizare în cancerul de cap și gât

Hipofaringe

Otalgie referită

Ganglioni limfatici măriți

Gură

Cavitatea nazală și sinusurile

• Descărcări (sângeroase) sau obstrucție

Nazofaringe

Secreții nazale sau obstrucție

Surditate de conducere

Orofaringe

Disfagie

Durere

Glanda salivară

• Umflare nedureroasă

investigația de elecție pentru vizualizarea tumorii, în timp ce RMN-ul poate fi util în anumite cazuri.

management

În general, majoritatea pacienților cu boală precoce sau avansată local sunt tratați cu intenție curativă. În boala localizată în care nu există implicarea ganglionilor limfatici,

remisiunea pe termen lung poate fi realizată la până la 90% dintre pacienții cu intervenție chirurgicală sau radioterapie. Alegerea intervenției chirurgicale versus radioterapie depinde adesea de preferința pacientului, deoarece tratamentul chirurgical poate fi mutilant cu un rezultat cosmetic negativ. Pacienții cu afectare a ganglionilor limfatici sau metastaze sunt tratați cu o combinație de intervenție chirurgicală și radioterapie (deseori cu chimioterapie ca agent radiosensibilizant - agenții dovediți includ cisplatină sau cetuximab), iar aceasta produce remisie pe termen lung la aproximativ 60-70% dintre pacienți. Tumoarea recurentă sau metastatică poate fi atenuată cu intervenții chirurgicale sau radioterapie suplimentare pentru a ajuta controlul local, iar chimioterapia sistemică are o rată de răspuns de aproximativ 20-30%. A doua afecțiuni maligne sunt frecvente (3% pe an) în urma tratamentului cu succes pentru boala primară și toți pacienții trebuie încurajați să renunțe la fumat și la consumul de alcool pentru a-și reduce riscul.

Carcinom de origine necunoscută

Unii pacienți au dovezi de boală metastatică la prezentarea lor inițială înainte de diagnosticarea unui loc primar. În multe cazuri, o biopsie ulterioară evidențiază adenocarcinom, dar locul primar nu este întotdeauna clar.

Investigatii

În această situație, există tentația de a investiga pacientul la nesfârșit pentru a determina locul primar inițial. Cu toate acestea, există un compromis între investigarea exhaustivă și obținerea de informații suficiente pentru a planifica managementul adecvat. Pentru toți pacienții, este necesară examinarea histologică a unui loc accesibil al metastazelor. Arhitectura țesutului poate ajuta patologul în determinarea locului primar probabil și, prin urmare, este mai bine să se efectueze o biopsie decât aspirația cu ac fin. Volumul mai mare de țesut permite, de asemenea, utilizarea imunohistochimiei. Imagistica extinsă pentru căutarea primarului este rareori indicată; un istoric atent pentru a identifica simptomele și factorii de risc (inclusiv familiali) va permite adesea o alegere judicioasă a imagisticii.

management

Managementul pacientului va depinde de circumstanțele persoanei respective, precum și de site-urile implicate și de locurile primare probabile. Principiul primordial este de a se asigura că un diagnostic curabil nu a fost trecut cu vederea. De exemplu, metastazele pulmonare de la un teratom testicular nu împiedică vindecarea; nici una sau două metastaze hepatice dintr-un cancer colorectal. Discuția timpurie cu un medic oncolog în cadrul unei echipe multidisciplinare este esențială și evită investigațiile inutile; de exemplu, un singur test de sarcină pe bază de hCG la un bărbat tânăr cu metastaze pulmonare ar putea confirma prezența unui teratom și poate permite administrarea rapidă a chimioterapiei potențial curative. Tratamentul nu trebuie neapărat să aștepte un diagnostic definitiv; analgezia adecvată, radioterapia și paliația chirurgicală pot fi de ajutor. Unii

pacienți rămân liberi de cancer câțiva ani după rezecția unei singure metastaze a unui adenocarcinom primar necunoscut, justificând această abordare la pacienții selectați.

La cei fără primară evidentă, chimioterapia sistemică poate obține o oarecare reducere a sarcinii tumorale și atenuarea simptomelor, dar supraviețuirea pe termen lung este rară.

Informații suplimentare

Cărți și articole de jurnal

Cassidy J, Bissett D, Spence R, Payne M. Manualul Oxford de oncologie. a 3-a edn. Oxford: Oxford University Press; 2010.

Hanahan D, Weinberg RA. Semnele distinctive ale cancerului: următoarea generație. Cell 2011; 144:646-674.

Tobias J, Hochhauser D. Cancer și managementul acestuia. a 6-a edn. Wiley-Blackwell; 2010.

Site-uri web

http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/ O gamă largă de statistici despre cancer care pot fi sortate după tip sau locație geografică.

www.cancer.org Societatea Americană de Cancer: ghiduri de practică clinică.

D. Oxenham

Îngrijire paliativă și durere

12

PRINCIPII ALE ÎNGRIJIRILOR PALIATIVE

Îngrijirea paliativă este îngrijirea totală activă a pacienților cu boală mult avansată, rapid progresivă și în cele din urmă fatală. Accentul său este mai degrabă calitatea vieții decât vindecarea și cuprinde un corp distinct de cunoștințe și abilități pe care toți medicii buni trebuie să le posede pentru a le permite să îngrijească eficient pacienții la sfârșitul vieții. În îngrijirea paliativă, există o schimbare fundamentală a accentului în luarea deciziilor, de la concentrarea pe prelungirea vieții spre decizii care echilibrează confortul și dorințele individului cu tratamente care ar putea prelungi viața. Există o recunoaștere tot mai mare că principiile și unele intervenții specifice dezvoltate în îngrijirea paliativă a pacienților cu cancer sunt aplicabile în mod egal și altor afecțiuni. Prin urmare, principiile îngrijirii paliative pot fi aplicate nu numai cancerului, ci și oricărei stări de boală cronică.

Îngrijirea paliativă este adesea văzută ca un mijloc de gestionare a suferinței și a simptomelor la pacienții cu cancer, unde boala metastatică a fost diagnosticată și moartea este văzută ca fiind inevitabilă. În alte boli, provocarea este să recunoaștem când pacienții au intrat în această fază a bolii lor, deoarece există mai puțini markeri clari și cursul bolii este mult mai variabil.

Diferite stări de boală cronică progresează în ritmuri diferite, permițând definirea unor traiectorii generale de boală sau deces (Fig. 12.1). Aceste traiectorii sunt utile pentru a ajuta la luarea deciziilor la fiecare pacient și, de asemenea, în planificarea serviciilor.

În mod tradițional, îngrijirea paliativă a fost asociată cu cancerul, deoarece acesta din urmă este caracterizat de o scădere progresivă a funcției, care era mai previzibilă decât în multe alte boli. Această traiectorie de „declin rapid" este cea mai bine recunoscută nevoie de îngrijiri paliative și multe servicii tradiționale de hospice sunt concepute pentru a satisface nevoile oamenilor pe această traiectorie: de exemplu, boala neuronului motor sau SIDA în cazul în care terapia antiretrovială (ART) nu este disponibilă. Odată cu îmbunătățirile în managementul bolii maligne, acest lucru nu mai este atât de adevărat pentru toți pacienții cu cancer, a căror boală poate urma o traiectorie de declin neregulat sau intermitent.

Multe boli cronice, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) avansată și insuficiența cardiacă congestivă intratabilă, poartă o povară la fel de mare de simptome precum cancerul, precum și suferința psihologică și familială. „Faza paliativă" a acestor boli poate fi mai dificil de identificat din cauza perioadelor de relativa stabilitate intercalate cu episoade acute de boală severă. Cu toate acestea, este încă posibil să recunoaștem acei pacienți a căror îngrijire poate beneficia de o abordare paliativă. Provocarea este că managementul simptomelor trebuie să fie furnizat în același timp cu tratamentul pentru exacerbările acute. Acest lucru duce la decizii dificile cu privire la echilibrul dintre ameliorarea simptomelor și managementul agresiv al bolii de bază. Punctul de plecare al necesității de îngrijire paliativă în aceste condiții este punctul în care luarea în considerare a confortului și a valorilor individuale devine importantă în luarea deciziilor, adesea alături de managementul bolii de bază.

A treia traiectorie majoră este clasificată după ani de funcționare slabă și fragilitate înainte de o perioadă terminală relativ scurtă; este exemplificat de demență, dar este tot mai adevărat și pentru pacienții cu multe boli cronice diferite. Pe măsură ce progresele medicale extind supraviețuirea, acest mod de a muri este experimentat de un număr tot mai mare de oameni. Principala provocare constă în furnizarea de îngrijiri medicale și asigurarea faptului că planurile sunt convenite pentru momentul în care intervenția medicală nu mai este benefică.

Într-o situație în care decesul este inevitabil și previzibil, îngrijirea paliativă echilibrează abordarea „de manual standard" cu dorințele și valorile pacientului și o evaluare realistă a beneficiilor intervențiilor medicale. Acest lucru duce adesea la o concentrare mai mare asupra confortului, controlului simptomelor și sprijinului pentru pacient și familie și poate permite retragerea intervențiilor care sunt ineficiente sau împovărătoare. De obicei,

rezultatul este mai puțin sigur. În multe cazuri, există un risc substanțial ca pacientul să moară, dar poate exista o mică șansă de ameliorare cu un tratament suplimentar. În aceste circumstanțe, este adesea (dar nu întotdeauna) corect și util să partajați aceste informații cu pacientul, astfel încât să se poată lua decizii mai bune cu privire la îngrijirea ulterioară.

Principiile îngrijirii paliative sunt folosite din ce în ce mai mult în multe boli diferite, astfel încât moartea să poată fi gestionată eficient și cu compasiune. Managementul paliativ al celor mai frecvente simptome este discutat în secțiunea următoare.

PREZENTAREA PROBLEMELOR ÎN ÎNGRIJIRI PALIATIV

Arsură, înjunghiere sau durere pulsatorie

Durere spontană, fără afectare tisulară continuă

Durere într-o zonă cu pierdere senzorială

Prezența unui deficit neurologic major

Durerea ca răspuns la stimuli nedureroși: „alodinie"

Durere crescută ca răspuns la stimuli dureroși: „hiperalgezie"

Senzații anormale neplăcute: „disestezii"

Alinare slabă numai de la opioide

Clasificarea și mecanismele durerii

Durerea poate fi clasificată în două tipuri:

Nociceptiv: datorită stimulării directe a terminațiilor nervoase periferice de către un stimul nociv, cum ar fi traumatisme, arsuri sau ischemie.

Neuropat: din cauza disfuncției sistemului de percepție a durerii în sistemul nervos periferic sau central, ca urmare a unei leziuni, boli sau leziuni chirurgicale, cum ar fi durerea continuă experimentată de la un membru care a fost amputat (durere de membru fantomă). Acest lucru ar trebui identificat din timp (caseta 12.1), deoarece este mai dificil de tratat odată stabilit.

Sistemul de percepție a durerii (p. 1147) nu este un simplu circuit cablat al nervilor care conectează receptorii durerii tisulare la creier, ci un sistem dinamic în care un stimul continuu al durerii poate provoca modificări centrale care duc la o creștere a percepției durerii. Această plasticitate (modabilitate) se aplică tuturor componentelor periferice și centrale ale căii durerii. Tratamentul precoce și adecvat al durerii reduce potențialul de dezvoltare a modificărilor cronice nedorite.

Evaluarea și măsurarea durerii

Evaluarea corectă a pacientului este primul pas în asigurarea unei analgezii bune.

Istoricul și măsurarea durerii

Ar trebui să se facă un istoric complet al durerii, pentru a stabili cauzele acesteia și diagnosticele de bază. Pacienții pot avea mai mult de o durere; de exemplu, durerea osoasă și neuropatică pot apărea ambele din metastazele scheletice (caseta 12.2).

O diagramă a corpului pe care pacientul poate marca locul durerii poate fi de ajutor. Când li se cere să noteze durerea, pacienții o evaluează în mod constant mai mult decât profesioniștii din domeniul sănătății și ar trebui, dacă pot, întotdeauna să li se ceară să evalueze ei înșiși durerea. Metodele includ:

Scala de evaluare verbală. Pentru a evalua durerea sunt folosite diferite descrieri verbale - „fără durere", „durere ușoară", „durere moderată" și „durere severă".

Scară vizuală analogică. Se folosește o întrebare, cum ar fi „În ultimele 24 de ore, cum ați evalua durerea, dacă 0 nu înseamnă durere și 10 este cea mai mare durere pe care v-ați putea imagina?"

Scala de evaluare comportamentală. Poate fi deosebit de dificil să decideți dacă un pacient cu deficiențe cognitive suferă durere. Sunt disponibile o varietate de măsuri care utilizează comportamente observate, cum ar fi

ca agitație și postură retrasă, pentru a evalua nivelul durerii. Cântarele utilizate în mod obișnuit includ Abbey și Dolorplus. Modificările în scorurile de evaluare a durerii comportamentale pot indica dacă măsurile de droguri au avut succes.

Înregistrarea regulată a evaluării oficiale a durerii și a scorurilor evaluate de pacient îmbunătățește gestionarea durerii și reduce timpul necesar pentru a obține controlul durerii.

Aspecte psihologice ale durerii cronice

Percepția durerii este influențată de mulți alți factori decât stimulul dureros și, prin urmare, durerea nu poate fi ușor clasificată ca fiind complet fizică sau psihogenă la orice individ (Fig. 12.2). Pacienții care suferă de dureri cronice vor fi afectați emoțional și, dimpotrivă, suferința emoțională poate exacerba durerea fizică (p. 240). Evaluarea completă a simptomelor de anxietate și depresie este esențială pentru gestionarea eficientă a durerii.

Examinare

Aceasta ar trebui să includă evaluarea atentă a zonei dureroase, căutarea semnelor de durere neuropatică (vezi Caseta 12.1) sau sensibilitate osoasă care sugerează metastaze osoase. În

Fig. 12.2 Componentele durerii.

pacienților cu cancer, nu trebuie presupus că toate durerile se datorează cancerului sau metastazelor acestuia.

Investigații adecvate

Investigațiile ar trebui să fie îndreptate spre diagnosticul unei cauze de bază, amintindu-ne că afecțiunile tratabile sunt posibile chiar și la pacienții cu boală avansată. Imagistica poate fi indicată, cum ar fi radiografia simplă pentru fractură sau imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) pentru compresia măduvei spinării.

Managementul durerii

Multe dintre principiile managementului durerii se aplică oricărei afecțiuni dureroase. Există, totuși, diferențe distincte între gestionarea durerii acute, cronice și paliative. Durerea acută după intervenție chirurgicală sau după traumă trebuie controlată cu medicamente fără a provoca efecte secundare inutile sau riscuri pentru pacient. Durerea cronică, non-malignă este mai dificilă și poate fi imposibil de ameliorat complet. În managementul durerii cronice se pune un accent mai mare pe tratamentele non-farmacologice și pe a permite pacientului să trăiască cu durere. Opioidele puternice pot ajuta durerea cronică, dar trebuie utilizate cu prudență după o evaluare completă. Ele sunt utilizate mai ușor la pacienții cu un prognostic mai prost.

Două treimi dintre pacienții cu cancer suferă de dureri moderate sau severe, iar un sfert vor avea trei sau mai multe dureri diferite. Multe dintre acestea sunt de etiologie mixtă și 50% din durerile cauzate de cancer au un element neuropatic. Evaluarea atentă pentru a identifica mecanismul probabil al durerii facilitează tratamentul adecvat (vezi Caseta 12.2). Este vital ca preocupările pacientului cu privire la opioide să fie explorate. Pacienții trebuie să fie asigurați că, atunci când sunt utilizați pentru durere, dependența psihologică și toleranța sunt extrem de rare (Caseta 12.3).

12.3 Mituri opioide

Aproape toate tipurile de durere răspund la morfină într-o anumită măsură. Unele sunt complet sensibile la opioide, dar altele, cum ar fi durerea neuropatică și ischemică, sunt relativ neresponsive. Durerea care nu răspunde la opioide sau care răspunde slab va fi ameliorată doar de opioide la o doză care provoacă efecte secundare semnificative. În aceste situații, ameliorarea eficientă a durerii poate fi obținută numai prin utilizarea de analgezice adjuvante (vezi mai jos).

Tratamente farmacologice

Non-opioide

Paracetamol. Acesta este adesea eficient pentru durerea ușoară până la moderată. Pentru durerea severă, este inadecvat singur, dar este un adjuvant util și bine tolerat.

AINS. Acestea sunt eficiente în tratamentul durerii ușoare până la moderate și sunt, de asemenea, adjuvanți utili în tratamentul durerii severe. Efectele adverse pot fi grave, mai ales la vârstnici (p. 175).

Opioide slabe

Codeina și dihidrocodeina sunt opioide slabe. Au o eficacitate analgezică mai mică decât opioidele puternice și o doză maximă. Sunt eficiente pentru durerea ușoară până la moderată.

Opioide puternice

Morfina orală cu eliberare imediată (IR) durează aproximativ 20 de minute pentru a avea efect și, de obicei, oferă ameliorarea durerii timp de 4 ore. Majoritatea pacienților cu durere continuă trebuie să li se prescrie morfină orală IR la fiecare 4 ore inițial, deoarece aceasta va oferi o ameliorare continuă a durerii pe toată perioada de 24 de ore. Morfina cu eliberare controlată (CR) durează 12 sau 24 de ore, dar durează mai mult pentru a oferi analgezie.

Scara analgezică a OMS

Principiul de bază al scării OMS (Fig. 12.3) este că trebuie prescrisă o analgezie adecvată gradului de durere. Dacă durerea este severă sau rămâne prost controlată, opioidele puternice trebuie prescrise și crescute, așa cum este indicat de nevoia pacientului de analgezie suplimentară (titrarea opioidelor).

Un pacient cu durere ușoară începe să ia un analgezic non-opioid, cum ar fi paracetamol 1 g de 4 ori pe zi (pasul 1). Dacă doza maximă recomandată nu este

suficient sau pacientul are dureri moderate, trebuie adăugat un opioid slab, cum ar fi codeina 60 mg de 4 ori pe zi (pasul 2). Dacă încă nu se obține o ameliorare adecvată a durerii cu dozele maxime recomandate sau dacă pacientul are dureri severe, un opioid puternic este înlocuit cu opioidul slab (pasul 3). Este important să nu vă mișcați „în lateral" (trecerea de la un medicament la altul de putere egală) pe o anumită treaptă a scării. Toți pacienții cu durere severă trebuie să primească un test complet de opioide puternice cu analgezie adjuvantă adecvată, așa cum este descris mai jos.

În plus față de doza obișnuită, o doză suplimentară de morfină IR trebuie prescrisă „după cum este necesar" atunci când pacientul are durere care nu este controlată de prescripția obișnuită (durere intensă). Aceasta ar trebui să fie o șesime din doza totală de 24 de ore de opiacee. Frecvența dozelor introductive ar trebui să fie dictată de eficacitatea acestora și de

orice efecte secundare, mai degrabă decât de un interval de timp fix. Un pacient poate avea nevoie de analgezie inovatoare la fel de frecvent ca o oră dacă durerea este severă, dar acest lucru ar trebui să conducă la revizuirea precoce a prescripției obișnuite. Pacientul și/sau îngrijitorul trebuie să noteze momentul administrării oricăror doze introductive și motivul acestora. Acestea trebuie revizuite zilnic, iar doza obișnuită de 4 ore trebuie crescută pentru următoarele 24 de ore, pe baza:

frecvența și motivele analgeziei inovatoare

gradul și acceptabilitatea efectelor secundare.

Doza obișnuită ar trebui crescută prin adăugarea totalului dozelor inițiale din ultimele 24 de ore, cu excepția cazului în care există probleme semnificative cu efecte secundare inacceptabile. Când a fost stabilită doza corectă, se poate prescrie un preparat CR, de obicei de două ori pe zi.

La nivel mondial, cea mai eficientă și adecvată cale de administrare este orală, deși preparatele transdermice de opioide puternice (de obicei fentanil) sunt utile în anumite situații, cum ar fi la pacienții cu disfagie sau cei care sunt reticenți în a lua comprimate în mod regulat. Diamorfina este un opioid puternic foarte solubil, utilizat pentru perfuzii subcutanate, în special în ultimele zile de viață, dar este disponibil numai în anumite țări.

Efectele secundare frecvente ale opioidelor sunt prezentate în caseta 12.4. Greața și vărsăturile apar inițial, dar de obicei se stabilesc după câteva zile. Confuzia și somnolența sunt legate de doză și sunt reversibile. În cazul administrării acute, poate apărea depresie respiratorie, dar acest lucru este rar la cei care iau opioide obișnuite.

Toxicitatea opioidelor

Toți pacienții vor dezvolta reacții adverse legate de doză, cum ar fi greață, somnolență, confuzie sau mioclonie; aceasta se numește toxicitate pentru opiacee. Doza la care se produce aceasta variază de la 10 la 5000 mg de morfină, în funcție de pacient și de tipul durerii. Când opiaceele sunt titrate, efectele secundare trebuie evaluate în mod regulat. Cele mai timpurii efecte secundare sunt adesea halucinațiile vizuale (adesea un sentiment de mișcare la periferia vederii) și o mișcare mioclonică distinctă. Durerea trebuie reevaluată pentru a se asigura că sunt utilizați adjuvanți corespunzători. Rehidratarea parenterală este adesea utilă pentru a accelera excreția metaboliților activi ai morfinei. Poate fi necesară reducerea dozei de opioid sau schimbată cu un opiaceu puternic alternativ.

Diferite opioide au profiluri diferite de efecte secundare la diferite persoane. Dacă un pacient dezvoltă efecte secundare, poate fi utilă trecerea la un opioid puternic alternativ. Opțiunile includ oxicodonă, fentanil transdermic, alfentanil, hidromorfonă și, ocazional, metadonă, oricare dintre acestea poate produce un echilibru mai bun al beneficiilor împotriva efectelor secundare. Fentanilul și alfentanilul nu au metaboliți activi excretați pe cale renală și pot fi deosebit de utile la pacienții cu insuficiență renală. Petidina este utilizată

în tratamentul durerii acute, dar nu pentru durerea cronică sau canceroasă, din cauza timpului său scurt de înjumătățire și a dozei plafon.

Este important să fii foarte atent la schimbarea opiaceelor, deoarece este ușor să faci greșeli de calcul și să prescrii prea mult sau prea puțin.

Analgezice adjuvante

Un analgezic adjuvant este un medicament cu o indicație primară, alta decât durerea, dar care oferă analgezie în unele afecțiuni dureroase și poate spori efectul analgezicului primar. La fiecare treaptă a scării analgezice OMS, trebuie luat în considerare un analgezic adjuvant, alegerea depinzând de tipul de durere (Casutele 12.5 și 12.6).

Tratamente nefarmacologice și complementare

Radioterapie

Radioterapia poate ameliora durerea de la metastazele osoase și poate fi luată în considerare pentru cancer în alte locuri (vezi Caseta 12.2).

Fizioterapie

Acest lucru ajută la atenuarea durerii și la restabilirea funcției, prin mobilizare activă și tehnici specifice de fizioterapie, cum ar fi manipularea coloanei vertebrale, masajul, aplicarea căldurii sau frigului și exercițiile fizice. Aplicarea imediată a frigului cu pachete de gheață poate reduce umflarea și inflamația ulterioară după o vătămare directă.

Tehnici psihologice

Acestea includ relaxare simplă, hipnoză, terapii cognitiv-comportamentale și biofeedback (pp. 240-241), care antrenează pacientul să folosească strategii de coping și tehnici comportamentale. Acest lucru este adesea mai relevant în durerea cronică non-malignă decât în durerea canceroasă.

EBM 12.5 Tratamentul durerii neuropatice

„Antidepresivele triciclice, o varietate de anticonvulsivante și gabapentina sunt tratamente eficiente pentru durerea neuropatică”.

• Ghid 106. Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2008.

Pentru mai multe informații: www.sign.ac.uk

Terapii de stimulare

Acupunctura (Fig. 12.4) a fost folosită cu succes în medicina orientală de secole. Determină eliberarea de analgezice endogene (endorfine) în măduva spinării. Poate fi deosebit de eficient în durerile legate de spasmul muscular. Stimularea nervoasă electrică transcutanată (TENS) poate avea un mecanism de acțiune similar cu acupunctura și poate fi utilizată atât în durerea acută, cât și în cea cronică.

Medicina pe bază de plante și homeopatie

Acestea sunt utilizate pe scară largă pentru durere, dar adesea cu puține dovezi pentru eficacitate (p. 15). Reglementările de siguranță pentru aceste tratamente sunt limitate, în comparație cu medicamentele convenționale, iar medicul trebuie să fie atent la efectele secundare nerecunoscute care pot rezulta.

Fig. 12.4 Acupunctura.

Dificultăți de respirație

Senzația de dispnee este rezultatul unei interacțiuni complexe între diferiți factori la niveluri de producție (cauza fiziopatologică), percepție (severitatea dispneiului percepută de pacient) și expresie (simptomele exprimate de un pacient individual). Percepția pacientului și exprimarea lipsei de aer pot fi îmbunătățite semnificativ, chiar dacă nu există o „cauză" reversibilă (Caseta 12.7). Prin urmare, evaluarea și tratamentul ar trebui să vizeze modificarea acestor factori, în special atunci când nu există o fiziopatologie reversibilă.

Cauzele clar reversibile ale dispneiului (pag. 655) trebuie identificate și gestionate, dar investigarea și tratamentul ar trebui să fie adecvate prognosticului și stadiului bolii. Un studiu terapeutic cu corticosteroizi (dexametazonă 8 mg timp de 5 zile) și/sau salbutamol nebulizat poate fi de ajutor.

Respirația poate fi agravată de anxietăți și convingeri specifice; acestea ar trebui explorate. Mulți oameni cu insuficiență cardiacă sunt îngrijorați de faptul că lipsa de aer prin efort va duce la agravarea stării inimii. Pacienții cu boală avansată au cicluri specifice de panică și lipsă de aer în care dispneea duce la panică, ceea ce duce la agravarea dificultății respiratorii și la agravarea panicăi. Acestea trebuie identificate și explicate pacientului. Mulți se tem că vor muri în timpul unuia dintre aceste episoade, iar explicația ciclului de panică poate fi foarte liniștitoare. O altă teamă exprimată frecvent este că lipsa de aer va continua să se agraveze până când devine continuă și insuportabilă, ducând la o moarte neplăcută și nedemnă. Ar trebui să se asigure din nou că acest lucru este mai puțin frecvent și poate fi gestionat eficient cu opioide și benzodiazepine.

O benzodiazepină cu acțiune rapidă, cum ar fi lorazepam sublingual, sau măsuri fără medicamente, cum ar fi tehnicile de relaxare, pot ajuta ciclurile de panică-respirație. Atenția la conservarea energiei (gândirea clară la utilizarea rațională a rezervelor limitate de energie) și ritmul activității este, de asemenea, extrem de utilă. Kinetoterapeuții sunt buni la acest lucru și ar trebui să fie implicați în elaborarea unui plan individual pentru fiecare pacient.

Percepția lipsei de aer poate fi, de asemenea, îmbunătățită de morfina pe timp de noapte sau obișnuită, sau de benzodiazepine obișnuite.

Oxigenul nu ajută la senzația de respirație decât dacă pacientul este hipoxic. Un ventilator electric, aer prin conducte sau o fereastră deschisă pot fi la fel de eficiente ca oxigenul la pacienții care nu au respirație, dar nu sunt hipoxici. Convingerile pacientului, ale familiei sau chiar profesionale despre beneficiile și nevoia de oxigen pot fi motivul principal al eficacității sale aparente la pacienții non-hipoxici care se simt mai puțin fără suflare atunci când folosesc oxigen.

EBM 12.7 Tratamentul paliativ al dispneiului

„Intervențiile bazate pe suport psihosocial, controlul respirației și strategiile de coping pot ajuta pacienții să facă față simptomului dispneiului și să reducă suferința fizică și emoțională".

• Bredin M, et al. BMJ 1999; 318:901.

Tuse

Tusea poate fi un simptom îngrijorător în cancer și alte boli, cum ar fi boala neuronului motor, insuficiența cardiacă și BPOC. Există multe cauze posibile (p. 654). Managementul ar trebui să se concentreze pe tratarea afecțiunii de bază, dacă este posibil. Dacă acest lucru nu reușește să aducă răspunsul dorit, antitusive, cum ar fi codeina linctus, sunt uneori eficiente, în special pentru tuse pe timp de noapte.

Greață și vărsături

Prezentarea greață și vărsături diferă, în funcție de cauza care stau la baza, dintre care sunt multe (p. 853). Vărsăturile de volum mare cu greață mică sunt frecvente în obstrucția intestinală, în timp ce greața constantă cu vărsături puține sau deloc se datorează adesea anomaliilor metabolice sau medicamentelor. Vărsăturile legate de creșterea presiunii intracraniene sunt mai grave dimineața.

Sunt activați diferiți receptori, în funcție de cauza sau cauzele stării de greață (Fig. 12.5). De exemplu, receptorii de dopamină din zona de declanșare chemotactică din ventriculul al patrulea sunt stimulați de cauze metabolice și medicamentoase ale greață, în timp ce iritarea gastrică stimulează receptorii de histamină din centrul vărsăturilor prin nervul vag.

Retroperistalism Contracția pilorică gastrică Contracția peretelui abdominal și toracic

Cauzele reversibile, cum ar fi hipercalcemia și constipația, trebuie tratate corespunzător. Cauzele induse de droguri trebuie luate în considerare și, dacă este posibil, medicamentele infractoare trebuie oprite. Deoarece diferite clase de medicamente antiemetice acționează la receptori diferiți, terapia antiemetică ar trebui să se bazeze pe o evaluare atentă a cauzelor probabile și pe o decizie rațională de a utiliza o anumită clasă de medicamente (Caseta 12.8). Calea subcutanată este adesea necesară inițial pentru a depăși staza gastrică și absorbția slabă a medicamentelor orale.

Obstrucție gastrointestinală

Obstrucția gastrointestinală este o complicație frecventă a cancerului intraabdominal. Pacienții pot avea mai multe niveluri de obstrucție, iar simptomele pot varia foarte mult ca natură și severitate. Mortalitatea chirurgicală este mare la pacienții cu boală avansată, iar obstrucția trebuie tratată în mod normal fără intervenție chirurgicală.

Cheia unui management eficient este de a aborda simptomele prezente - colici, dureri abdominale, greață, vărsături, secreții intestinale - individual sau în combinație, folosind medicamente care nu provoacă sau agravează alte simptome. Acest lucru poate fi problematic atunci când un tratament specific agravează un alt simptom. Ciclizina ameliorează greața și colicile răspund bine la agenții anticolinergici, cum ar fi butilbromura de hioscină, dar ambele încetinesc motilitatea intestinală. Greața se va îmbunătăți cu metoclopramidă, deși acest lucru este contraindicat în prezența colicilor din cauza efectului său procinetic. Există unele dovezi că corticosteroizii (dexametazonă 8 mg) pot scurta durata episoadelor obstructive. Analogii somatostatinei, cum ar fi octreotida, vor reduce secrețiile intestinale și, prin urmare, vărsăturile de volum mare. Ocazional, este necesară o sondă nazogastrică pentru a reduce distensia gazoasă sau lichidă.

Pierdere în greutate și slăbiciune generală

Pacienții cu cancer pierd în greutate din cauza unei modificări a metabolismului de către tumora cunoscută sub numele de sindromul cașexiei canceroase. AINS și megestrolul pot fi utile în stadiul incipient al bolii, dar este puțin probabil să fie eficiente în cancerul avansat. Corticosteroizii pot crește temporar apetitul și bunăstarea generală, dar pot provoca o creștere falsă în greutate prin promovarea retenției de lichide. Beneficiile lor trebuie să fie cântărite în raport cu riscul de efecte secundare.

Anxietate și depresie

Depresia este frecventă în îngrijirea paliativă, dar diagnosticul este mai dificil, deoarece simptomele fizice ale depresiei sunt similare cu cele ale bolii avansate. Anxietatea și depresia pot răspunde în continuare la tratament cu o combinație de medicamente și

abordări psihoterapeutice (p. 243). Citalopramul și mirtazapina sunt mai bine tolerate la pacienții cu boală avansată. Nu trebuie presupus că depresia este o consecință „de înțeles” a situației pacientului.

Delirium și agitație terminală

Mulți pacienți devin confuzi sau agitați în ultimele zile de viață. Este important să se identifice și să se trateze cauzele potențial reversibile (pag. 173 și 280), cu excepția cazului în care pacientul este prea aproape de moarte pentru ca acest lucru să fie fezabil. Diagnosticul precoce și managementul eficient al delirului sunt extrem de importante. Ca și în alte situații paliative, este posibil să nu fie posibilă identificarea și tratarea cauzei care stau la baza, iar concentrarea managementului poate fi asigurarea confortului. Este important să se facă distincția între schimbarea comportamentală datorată durerii și cea datorată delirului, deoarece opioidele se vor îmbunătăți pe una și se vor agrava pe cealaltă.

Managementul delirului este detaliat la pagina 174. Este important, chiar și în îngrijirea paliativă, să tratați delirul cu medicamente antipsihotice, cum ar fi haloperidol, mai degrabă decât să îl considerați suferință sau anxietate și să utilizați numai benzodiazepine.

MOARTE ŞI MOR

Vorbesc despre moarte și plănuiesc

Au existat îmbunătățiri dramatice în tratamentul medical și îngrijirea pacienților cu cancer și alte boli în ultimii ani, dar faptul inevitabil rămâne că toată lumea va muri la un moment dat. Planificarea morții nu este necesară pentru persoanele care mor subit, dar ar trebui luată în considerare în mod activ la pacienții cu boli cronice atunci când decesul este considerat previzibil sau inevitabil. Medicii rareori știu exact când va muri un pacient, dar suntem adesea conștienți că riscul de a muri este în creștere și că este puțin probabil ca intervențiile medicale să prelungească viața sau să îmbunătățească funcția. Mulți oameni își doresc ca medicii lor să fie sinceri cu privire la această situație pentru a le oferi timp să gândească în viitor, să facă planuri și să abordeze probleme practice. Un număr mai mic nu dorește să discute despre deteriorarea viitoare sau moartea; această evitare a discuțiilor ar trebui respectată.

Pentru medici, este util să înțeleagă dorințele și valorile unui individ cu privire la intervențiile medicale în acest moment, deoarece acest lucru poate ajuta la ghidarea deciziilor cu privire la plafoanele de intervenție. Unele intervenții nu vor funcționa la pacienții cu boală mult avansată. Este util să se facă distincția între cele care nu vor funcționa (o decizie medicală) și cele care nu conferă beneficii suficiente pentru a merita (o decizie la care se poate ajunge doar cu implicarea și consimțământul pacientului). Un exemplu comun

dintre acestea ar fi deciziile de a nu încerca resuscitarea cardiopulmonară.

În general, oamenii își doresc o moarte demnă și pașnică și majoritatea preferă să moară acasă. Familiile sunt, de asemenea, recunoscătoare pentru șansa de a se pregăti pentru decesul unei rude, prin discuții în timp util și blânde cu medicul lor sau cu alți profesioniști din domeniul sănătății. Discuția timpurie și planificarea eficientă îmbunătățesc șansele ca dorințele unui individ să fie îndeplinite.

Diagnosticarea morții

Atunci când pacienții cu cancer devin legați la pat, semicomatosi, incapabili să ia comprimate și nu pot să bea decât înghițituri de apă, fără o cauză reversibilă, probabil că aceștia vor muri și mulți vor fi murit în decurs de 2 zile. Pacienții cu alte afecțiuni ajung, de asemenea, într-un stadiu în care moartea este previzibilă și iminentă. Medicii sunt uneori săraci în a recunoaște acest lucru și ar trebui să fie atenți la punctele de vedere ale altor membri ai echipei multidisciplinare. O decizie clară conform căreia pacientul este pe moarte trebuie convenită și înregistrată.

management

Odată ce s-a ajuns la concluzia că un pacient va muri în următoarele câteva zile, există o problemă semnificativă

Conștientizarea pacientului și a familiei

Evaluează gradul de conștientizare al pacientului și al familiei cu privire la situație

Asigurați-vă că familia înțelege planul de îngrijire

Intervenții medicale

Opriți medicamentele neesențiale care nu contribuie la controlul simptomelor

Opriți investigațiile și intervențiile neadecvate, inclusiv observațiile de rutină

Resuscitare

Completați formularul Nu încercați resuscitare cardiopulmonară (DNACPR).

Dezactivați defibrilatorul implantabil

Controlul simptomelor

Asigurați disponibilitatea medicamentelor parenterale pentru ameliorarea simptomelor

Sprijin pentru familie

Asigurați-vă că aveți detalii de contact pentru familie, că știți când doresc să fie contactați și că sunt la curent cu facilitățile disponibile.

Nevoi religioase și spirituale

Asigurați-vă că orice dorințe speciale sunt identificate și respectate

Evaluare continuă

Conștientizarea familiei asupra stării

Managementul simptomelor

Nevoia de hidratare parenterală

Grija după moarte

Asigurați-vă că familia știe ce are de făcut

Informați alți profesioniști din domeniul sănătății corespunzători

Moartea și moartea

schimbare în conducere (Caseta 12.9). Controlul simptomelor, ameliorarea suferinței și îngrijirea familiei devin cele mai importante elemente de îngrijire. Medicația și investigația sunt justificate doar dacă contribuie la aceste scopuri. Atunci când pacienții nu mai pot bea deoarece sunt pe moarte, lichidele intravenoase nu sunt de obicei necesare și pot provoca agravarea secrețiilor bronșice. Medicamentele trebuie prescrise întotdeauna pentru ameliorarea simptomelor. De exemplu, morfina sau diamorfina pot fi utilizate pentru a controla durerea, levomepromazina pentru a controla greața, haloperidolul pentru a trata confuzia, diazepamul sau midazolamul pentru a trata suferința și bromhidratul de hioscină pentru a reduce secrețiile respiratorii. Efectele secundare, cum ar fi somnolența, pot fi acceptabile dacă scopul principal de ameliorare a suferinței este atins. Este important să discutați și să conveniți asupra scopurilor îngrijirii cu familia pacientului.

Probleme etice la sfârșitul vieții

În Europa, între 25 și 50% din toate decesele sunt asociate cu o formă de decizie care poate afecta durata vieții unui pacient. Cea mai obișnuită formă de decizie implică retragerea sau întreruperea tratamentului suplimentar: de exemplu, netratarea unei infecții toracice la un pacient care este în mod clar pe moarte din cauza cancerului avansat. Este important să existe un cadru pentru luarea în considerare a unor astfel de decizii (cum ar fi cele patru principii etice: autonomie, binefacere, non-malefință și justiție, p. 10), care să echilibreze grade de importanță atunci când există conflict: de exemplu, atunci când un pacient dorește să primească un tratament despre care medicul consideră că va fi ineficient sau care poate cauza prejudicii. Trebuie luată o decizie cu privire la principiul cel mai important: dacă este mai bine să respectați dorințele pacientului, chiar dacă provoacă un rău, sau să reduceți riscul de vătămare, dar să nu respectați acele dorințe.

Un tratament inutil este acela care nu are nicio șansă de a obține un beneficiu util: adică tratamentul nu poate obține un rezultat pe care pacientul l-ar considera, acum sau în viitor,

a merita. Medicii nu sunt obligați să instituie tratamente inutile, cum ar fi resuscitarea, în cazul unui stop cardiac la un pacient cu cancer în stadiu terminal.

Incapacitate și directive prealabile

Dorințele pacienților sunt foarte importante în etica medicală occidentală, deși alte culturi pun accentul pe opiniile familiei. Dacă un pacient nu poate să-și exprime punctul de vedere din cauza deficiențelor de comunicare sau cognitive, persoana respectivă nu are „capacitate”. Pentru a decide ce și-ar fi dorit pacientul, ar trebui să se obțină cât mai multe informații despre orice dorințe exprimate anterior, împreună cu opiniile rudelor și ale altor profesioniști din domeniul sănătății.

O directivă anticipată este un document scris, înregistrat anterior, cu dorințele unui pacient (p. 171). Ar trebui să aibă aceeași greutate în luarea deciziilor ca și dorințele exprimate în același timp ale pacientului, dar poate să nu fie suficient de specific pentru a fi utilizat într-o anumită situație clinică. Cadrul legal pentru luarea deciziilor variază în diferite țări.

Hidratarea

Decizia dacă se administrează fluide intravenoase poate fi dificilă atunci când pacientul este foarte rău și prognosticul

este incert. Dacă un pacient este în mod clar pe moarte și are un prognostic de câteva zile, rehidratarea poate cauza prejudicii prin creșterea secrețiilor bronșice și nu va aduce beneficii pacientului prin prelungirea vieții. Un pacient cu un accident vascular cerebral major, care nu poate înghiți, dar care se așteaptă să supraviețuiască evenimentului, va dezvolta insuficiență renală și sete dacă nu i se administrează lichide și ar trebui să fie hidratat. Fiecare decizie trebuie să fie individuală și discutată cu familia pacientului.

Eutanasie

În Marea Britanie și Europa, între 3 și 6% dintre pacienții pe moarte cer medicului să-și pună capăt vieții. Multe dintre aceste cereri sunt trecatoare; unele sunt asociate cu un control slab al simptomelor fizice sau o boală depresivă. Toate expresiile dorinței de a muri sunt o oportunitate de a ajuta pacientul să discute și să abordeze probleme și probleme nerezolvate.

Cauzele reversibile, cum ar fi durerea sau depresia, trebuie tratate. Uneori, pacienții pot alege să întrerupă tratamentele care prelungesc viața, cum ar fi diureticele sau anticoagularea, după discuții și furnizarea unui control alternativ adecvat al simptomelor. Cu toate acestea, rămâne un număr mic de pacienți care au o dorință susținută și competentă de a-și pune capăt vieții, în ciuda unui bun control al simptomelor fizice. Eutanasia este acum permisă sau legală în unele țări, dar rămâne ilegală în multe altele; dezbaterea publică etică și juridică cu privire la această problemă este probabil să continue.

Informații suplimentare și mulțumiri

Site-uri web

www.anaesthetist.com/ Informații despre fiziologia durerii și managementul acut al durerii.

www.helpthehospices.org.uk/clip/index.htm Tutoriale online utile despre toate aspectele controlului simptomelor paliative.

www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk Orientări clinice, bazate pe dovezi, revizuite în mod regulat.

www.palliativedrugs.co.uk Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății despre utilizarea medicamentelor în îngrijirea paliativă. Evidențiază medicamentele administrate pentru indicații neautorizate sau pe căi neautorizate, precum și administrarea de medicamente multiple prin perfuzie subcutanată continuă.

Mulțumiri de cifre

Fig. 12.1 Reproducere din Murray SA, Kendall M, Boyd K, et al. Traiectorii bolii și îngrijiri paliative. BMJ 2005; 330:7498; reprodus cu permisiunea BMJ Publishing Group.

Fig. 12.3 CINE. Ameliorarea durerii de cancer. a 2-a edn. Geneva: OMS; 1996.

DH Dockrell

S. Sundar

BJ Angus

RP Hobson

Boală infecțioasă

13

EXAMENUL CLINIC AL PACIENȚILOR CU BOLI INFECȚIOASE

Ochi roșu dureros în uveită Pierderea reflexului roșu în endoftalmită Petele Roth în endocardita infecțioasă Hemoragii și exudate ale retinitei cu citomegalovirus Leziuni coroidale ale tuberculozei

Cap și gât^^

Limfadenopatie x

Parotidomegalie

Membrane timpanice anormale

Oroharingele^^

Cariile dentare

Mărirea amigdalelor sau exudat

Candidoza

Amigdalita streptococică A

Neurologic

/ Rigiditatea gâtului Fotofobie Delirium

Semne neurologice focale

Inima și plămânii

/ Tahicardie, hipotensiune arterială

Suflu sau sunete cardiace protetice

Frecare pericardică

Semne de consolidare

Revărsat pleural sau pericardic

O consolidare cu raze X toracice în pneumonie

4^ Abdomen

Hepatosplenomegalie

Ascita

Sensibilitatea unghiului renal Leziuni în masă

Drenuri chirurgicale

Mâinile și unghiile^0

Degetul bătut Hemoragii splinter

Leziuni Janeway Semne ale bolii hepatice cronice Leziuni de vasculită

Musculo-scheletice

Umflarea articulațiilor, eritem

sau tandrețe

Coloana vertebrală sensibilă localizată sugerând abcese epidurale sau discită Sinusul de drenaj al osteomielitei cronice

Eritem generalizat
Erupție cutanată (vezi alăturat)
Urme de injecție IV
Cicatrici chirurgicale Dispozitive protetice, de exemplu
catetere venoase
centrale
Tatuaje

Febră

Ofertă de documentare. „Senzație de fierbinte" sau transpirație nu înseamnă neapărat febră. Febra este diagnosticată doar atunci când a fost înregistrată o temperatură a corpului de peste 38,0°C.

Măsurarea axilară și auditivă este mai puțin precisă decât cea orală sau rectală. Pacienții ambulatori pot fi instruiți să țină o diagramă de temperatură.

Rigori. Tremurul (urmat de transpirație excesivă) apare cu o creștere rapidă a temperaturii corpului din orice cauză.

Transpirații nocturne. Acestea sunt asociate cu anumite infecții (de exemplu, tuberculoză, endocardită infecțioasă), dar transpirația din orice cauză este mai gravă noaptea.

Transpirație excesivă. Alcoolul, anxietatea, tirotoxicoza, diabetul zaharat, acromegalia, limfomul și căldura excesivă a mediului provoacă transpirație fără creșterea temperaturii.

Febră recurentă. Există diverse cauze, de exemplu Borrelia recurrentis, abces bacterian.

• Caracteristici însoțitoare. Durere de cap. Cefaleea severă și fotofobia, deși caracteristice meningitei, pot însoți alte infecții. Delir. Confuzia psihică în timpul febrei este mai frecventă la copiii mici sau la vârstnici. Dureri musculare. Mialgia poate apărea cu infecții virale, cum ar fi gripa, și cu septicemia, inclusiv sepsisul meningococic. Șoc. Șocul poate însoți infecțiile severe și sepsisul (cap. 8).

Înregistrarea anamnezei pentru o boală infecțioasă suspectată

Prezentarea reclamatiei

Diversele manifestări ale bolii infecțioase fac critică evaluarea precisă a caracteristicilor și a duratei; de exemplu, febră și tuse care durează 2 zile implică o infecție acută a tractului respirator, dar sugerează TB dacă durează 2 luni

Revizuirea sistemelor

Trebuie să fie cuprinzător

Antecedente medicale

Definiți „gazdă" și probabilitatea infecției (infecțiilor)

Includeți proceduri chirurgicale și dentare care implică materiale protetice

Documentați infecțiile anterioare

Istoricul medicamentelor

Includeți medicamentele fără prescripție medicală, utilizarea de antimicrobiene și medicamente imunosupresoare

Identificați medicamentele care interacționează cu antimicrobienele

Istoricul alergiilor

Esp. la antimicrobiene, notând manifestări alergice (de exemplu erupție cutanată versus anafilaxie)

Istoricul familiei și al contactelor

Notați infecțiile și cursul lor în timp

Explorați cu sensibilitate expunerea la infecții cheie, de exemplu TB și HIV-1

Istoricul călătoriilor

Includeți țările vizitate și unde au fost rezidente anterior (relevant pentru expunere și istoricul probabil de vaccinare, de exemplu, probabilitatea vaccinării BCG în copilărie)

Ocupaţie

de exemplu, antraxul în tăbăcării de piele

Activități recreative

de exemplu, leptospiroza la canoiști și windsurfer

Expunerea animalelor

Includeți animalele de companie, de exemplu expunerea câinilor și boala hidatică

Istoric alimentar

Luați în considerare carnea insuficient gătită, crustaceele, produsele lactate nepasteurizate sau apa de fântână

Stabiliți cine a mai fost expus, de exemplu la agenți patogeni de origine alimentară

Antecedente de injectare intravenoasă de medicamente sau de primire de produse din sânge

Riscuri pentru virusurile transmise prin sânge, de exemplu HIV-1, și HBV și HCV

Istoria sexuală

Explorați într-un mod confidențial și neameninţător (cap. 15); amintiți-vă că cel mai comun mecanism de transmitere a HIV-1 este contactul heterosexual (cap. 14)

Istoricul vaccinărilor și utilizarea medicamentelor profilactice

„Întotdeauna luați în considerare etiologiile neinfecțioase în diagnosticul diferențial.

(VHB/VHC = virusul hepatitei B/C; HIV-1 = virusul imunodeficienței umane-1; TB = tuberculoza)

Eritem difuz, de exemplu (Al

Eritem migrator, de exemplu erupție cutanată în creștere a eritemului migrant în boala Lyme (vezi Fig. 13.20, p. 335)

O

Erupții cutanate purpurice sau petehiale, de exemplu E

Erupții cutanate maculare sau papulare, de exemplu infecția primară cu HIV (Casa 14.8, p. 395)

Erupție cutanată veziculoasă sau cu vezicule, de exemplu E

Eritem multiform

(Fig. 28.48 și Caseta 28.41, p. 1302)

Noduli sau plăci, de exemplu sarcomul Kaposi (p. 384)

Eritem nodos (E și Caseta 28.42, p. 1303)

Principiile infecției și investigarea și terapia acesteia sunt descrise în Capitolul 6. Acest capitol și următoarele despre virusul imunodeficienței umane/sindromul imunodeficienței dobândite (HIV/SIDA) și infecția cu transmitere sexuală (ITS) descriu abordarea pacienților cu potențiale boală infecțioasă, infecțiile individuale și sindroamele rezultate.

PREZENTAREA PROBLEME ÎN BOLI INFECTIOASE

Bolile infecțioase se prezintă cu nenumărate manifestări clinice. Multe dintre acestea sunt descrise fie în alte capitole ale acestei cărți, fie mai jos.

Febră

„Febra” implică o temperatură corporală centrală crescută de peste 38,0°C (p. 138). Febra este un răspuns la citokine și proteinele de fază acută (pag. 74 și 82) și apare în infecții și în condiții neinfecțioase.

Evaluare clinică

Diagnosticul diferenţial este foarte larg, astfel încât caracteristicile clinice sunt utilizate pentru a ghida cele mai adecvate investigaţii. Trebuie urmată abordarea sistematică descrisă la paginile 294-295. Caseta 13.1 descrie evaluarea pacienților vârstnici.

Investigatii

Dacă caracteristicile clinice nu sugerează o infecție specifică, atunci investigațiile inițiale ar trebui să includă:

o hemoleucogramă completă (FBC) cu diferenţial, inclusiv numărul de eozinofile

uree și electroliți, teste ale funcției hepatice (LFT), glicemie și enzime musculare

markeri inflamatori, viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) și proteina C reactivă (CRP)

un test pentru anticorpi la HIV-1 (p. 392)

autoanticorpi, inclusiv anticorpi antinucleari (ANA)

Măsurarea temperaturii: febra poate fi omisă deoarece temperaturile orale nu sunt sigure. Poate fi necesară măsurarea rectală, dar temperatura centrală este măsurată din ce în ce mai mult folosind reflectanța timpanului.

Confuzie acută: frecventă cu febră, în special la cei cu boală cerebrovasculară subiacentă sau demență.

Cauzele proeminente ale pirexiei de origine necunoscută: includ tuberculoza și abcesele intraabdominale, infecția complicată a tractului urinar și endocardita infecțioasă. Cauzele neinfecțioase includ polimialgia reumatică/arterita temporală și tumorile. Au rămas o fracțiune mai mică de cazuri

nediagnosticat decât la tineri.

• Capcane la vârstnici: afecțiuni precum accidentul vascular cerebral sau boala tromboembolice pot provoca febră, dar

trebuie făcut toate eforturile pentru a exclude infecția concomitentă.

• Boli infecțioase frecvente la cei foarte fragili (de exemplu, rezidenții din azilul de bătrâni): pneumonie, infecție urinară, infecție a țesuturilor moi și gastroenterită.

radiografie toracică și electrocardiogramă (ECG)

analize de urină și urocultură

hemocultură (pag. 140)

tampon de gât pentru cultură

alte specimene, după cum este indicat de anamneză și de examinare, de exemplu tamponul plăgii; cultura sputei; cultura de scaun, microscopie pentru ovule și paraziți și testul toxinei Clostridium difficile; dacă este cazul, filme pentru malarie pe 3 zile consecutive sau un test rapid de diagnosticare a malariei (detecția antigenului, p. 355).

Investigațiile ulterioare la pacienții cu pirexie legată de HIV (p. 396), imunodeficienți (p. 301), nosocomială sau legate de călătorie (p. 309) și la indivizii cu simptome sau semne asociate de implicare a sistemelor respirator, gastrointestinal sau neurologic sunt descrise în altă parte.

management

Febra și simptomele sistemice asociate acesteia pot fi tratate cu paracetamol și prin burete cald pentru a răci pielea. Înlocuirea sării și apei este importantă la pacienții cu transpirații umede. Managementul suplimentar se concentrează pe cauza de bază.

Febră cu simptome sau semne de localizare

La majoritatea pacienților, locul infecției este evident după evaluarea clinică (p. 294), iar probabilitatea infecției este întărită de rezultatele investigației (de exemplu, neutrofilie cu VSH și CRP crescute în infecțiile bacteriene). Cu toate acestea, nu toate simptomele aparent localizatoare sunt de încredere; durerea de cap, dispneea și diareea pot apărea în sepsis fără infecție localizată în sistemul nervos central (SNC), tractul respirator sau tractul gastrointestinal. Interpretarea atentă a caracteristicilor clinice este vitală (de exemplu, cefaleea severă asociată cu fotofobie, erupția cutanată și rigiditatea gâtului sugerează meningită, în timp ce durerea de cap moderată cu tuse și rinoree este în concordanță cu o infecție virală a tractului respirator superior).

Infecțiile frecvente care se prezintă cu febră sunt prezentate în Figura 13.1. Investigarea și managementul ulterioare sunt specifice cauzei, dar pot include terapia antimicrobiană empirică (p. 149) în așteptarea confirmării diagnosticului microbiologic.

Pirexie de origine necunoscută

Pirexia de origine necunoscută (PUO) este definită ca o temperatură care persistă peste 38,0°C timp de mai mult de 3 săptămâni, fără diagnostic, în ciuda investigației inițiale pe parcursul a 3 zile de îngrijire în spital sau după mai mult de două vizite în ambulatoriu. Subseturile de PUO sunt descrise de mediul medical: legate de HIV-1, imunodeficiente sau nosocomiale. Până la o treime din cazurile de PUO rămân nediagnosticate.

Evaluare clinică

Cauzele majore ale PUO sunt prezentate în Caseta 13.2. Cauzele rare, cum ar fi sindroamele febrile periodice (p. 85), ar trebui luate în considerare la cei cu antecedente familiale pozitive. Copiii și adulții mai tineri sunt mai susceptibili de a avea cauze infecțioase - în special, infecții virale. Adulții în vârstă sunt mai susceptibili de a avea anumite cauze infecțioase și neinfecțioase (vezi Caseta 13.1). Istoricul și examinarea detaliată trebuie repetate la intervale regulate

Abcesul cerebral

Encefalită

Infecție neurochirurgicală

Endoftalmita

RMN cu intensificarea lobului temporal în encefalita herpes simplex

Abcesul pancreatic

Abces hepatic Hepatită Infecție biliară Pielonefrită Colită Peritonită Abces tubulo-ovarian

Apendicular. abces

Diverticulita

CT abdomen care arată un abces hepatic piogen

CT abdomen care prezintă un abces diverticular

Impetigo

Erizipel

Celulita

Fasciită necrozantă

Piomiozita

Osteomielita

Epidermă

Derma

Grăsimea subcutanată

Planuri fasciale mai profunde

Os

Muşchi

Celulita piciorului

Radiografia toracică de la un pacient cu tuberculoză pulmonară

Sinuzita

Faringită

Tuberculoză

Abces pulmonar

Pneumonie

Empyema

CT torace în empiem

Osteomielita tuberculoasă a tibiei inferioare

13

Fig. 13.1 Sindroame infecțioase frecvente care se prezintă cu febră și caracteristici localizate. Cauzele majore sunt grupate după localizarea anatomică aproximativă și includ infecția sistemului nervos central; infecții ale tractului respirator; infecții abdominale, pelvine sau ale tractului urinar; și infecții ale pielii și țesuturilor moi (SSTI) sau osteomielita. Pentru fiecare loc de infecție, anumite sindroame și cauzele lor comune sunt descrise în altă parte în carte. Organismele cauzale variază, în funcție de factorii gazdă, care includ dacă pacientul a trăit sau a locuit într-o țară tropicală sau o anumită locație geografică, a dobândit infecția într-un mediu de îngrijire a sănătății sau este imunocompromis.

| 13.2 Etiologia pirexiei de origine necunoscută (PUO)

Infecții (~30%)

Locații specifice

Abcese: hepatobiliare, diverticulare*, tract urinar* (inclusiv prostată), pulmonare, SNC

Infecții ale cavității bucale (inclusiv dentare), ale capului și gâtului (inclusiv sinusurilor)

Infecții osoase și articulare

Endocardita infectioasa*

Organisme specifice

Tuberculoză (în special extrapulmonară)*

Infecția HIV-1

Alte infecții virale (citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (EBV))

Infecții fungice (de exemplu, Aspergillus spp., Candida spp. sau ciuperci dimorfe)

Infecții cu organisme pretențioase (de exemplu, Bartonella spp., Tropheiyma whipplei)

Grupuri specifice de pacienți

Infecții importate

Malarie, dengue, infecții rickettsiale, Brucella spp., abces hepatic amebian, febră enterică, Leishmania spp. (Sudul Europei, India, Africa și America Latină), Burkholderia pseudomallei (Asia de Sud-Est), HIV și infecții ale tractului respirator

Infecții nosocomiale

Infecții legate de materiale protetice și proceduri chirurgicale

persoane HIV pozitive

Sindromul retroviral acut

Infecții care definesc SIDA (complexul Mycobacterium avium diseminat (DMAC), pneumonie cu Pneumocystis jirovecii (carinii), CMV și altele)

Malignitate (~20%)

Malignitate hematologică

Limfom*, leucemie și mielom

Tumori solide

Renale, ficat, colon, stomac, pancreas, rinichi

Tulburări ale țesutului conjunctiv (-15%)

Adulti in varsta

Arterită temporală/polimialgie reumatică*

Adulti mai tineri

Boala Still (artrita reumatoidă juvenilă)*

Lupus eritematos sistemic (LES)

Tulburări vasculitice (inclusiv poliarterita nodoasă, boală reumatoidă cu vasculită și granulomatoză cu poliangeită (cunoscută și ca granulomatoză Wegener))

Polimiozită

boala lui Behget

Restricționat geografic

Febră reumatică

Diverse (~20%)

* Cele mai frecvente cauze în cadrul fiecărui grup.

pentru a detecta caracteristicile emergente (de exemplu erupții cutanate, semne de endocardită infecțioasă (p. 625) sau caracteristici ale vasculitei). La bărbați, prostata trebuie considerată o sursă potențială de infecție.

Clinicienii trebuie să fie atenți la posibilitatea apariției febrei fictive, în care pacientul realizează înregistrări de temperatură ridicată (caseta 13.3).

Investigatii

Dacă investigația inițială a febrei (a se vedea mai sus) este negativă, ar trebui luate în considerare o serie de investigații microbiologice și non-microbiologice suplimentare (casetele 13.4 și 13.5). Acestea vor include de obicei:

spută indusă sau alte specimene pentru colorarea și cultura micobacteriene

teste serologice

imagistica abdomenului prin ultrasonografie sau tomografie computerizata (CT)

ecocardiografie.

Indicii pentru diagnosticul febrei fictive

Un pacient care arată bine

Diagramă de temperatură bizară cu absența variației diurne și/sau modificări ale pulsului legate de temperatură

Temperatura > 41°C

Absența transpirației în timpul defervescenței

VSH și CRP normale în ciuda febrei mari

Dovezi de auto-injectare sau autovătămare

Temperatura normală în timpul măsurării supravegheate (observate).

Leziunile identificate pe imagistică ar trebui de obicei biopsiate pentru a căuta dovezi ale agenților patogeni relevanți prin cultură, histopatologie sau detectarea acidului nucleic. Șansa unui diagnostic de succes este cea mai mare dacă procedurile pentru obținerea și transportul probelor corecte în mediile adecvate sunt planificate cu atenție în prealabil;

Investigarea microbiologică a PUO

Microscopie

Sânge pentru limfocite atipice (EBV, CMV, HIV-1, virusuri hepatite sau Toxoplasma gondii), tripanosomiază, malarie, Borrelia spp.

Probele respiratorii pentru micobacterii, ciuperci

Scaun pentru ovule, chisturi și paraziți

Biopsie pentru microscopie ușoară (bacterii, micobacterii, ciuperci, Leishmania și alți paraziți) și/sau microscopie electronică (viruși, protozoare (de exemplu microsporidia) și alte organisme pretențioase (de exemplu T. whipplei))

Urina pentru celule albe sau roșii din sânge, ovule de schistozom, micobacterii (urină dimineața devreme x 3)

Cultură

Aspirate și biopsii (de exemplu articulație, abces profund, țesuturi debridate)

Sânge, inclusiv cultură prelungită și condiții speciale de mediu

Sputa pentru micobacterii

Lichidul cefalorahidian (LCR)

Aspirat gastric pentru micobacterii

Scaun

Tampoane

Urina ± masaj prostatic la bărbații în vârstă

Detectarea antigenului

Sânge, de exemplu antigenul HIV p24, antigenul criptococic, antigenul Histoplasma (disponibilitate restricționată) și testul imunosorbant legat de enzimele Aspergillus galactomannan (ELISA)

LCR pentru antigenul criptococic

Lichid de spălare bronhoalveolar pentru Aspergillus galactomannan

Aspirat nazofaringian/tampon gât pentru virusuri respiratorii

Urina, de exemplu pentru antigenul Legionella

Detectarea acidului nucleic

Sânge pentru Bartonella spp. și viruși

LCR pentru viruși și bacterii cheie (meningococ, pneumococ)

Aspirat nazofaringian/tampon gât pentru virusuri respiratorii

Lichid de lavaj bronhoalveolar, de exemplu pentru virusurile respiratorii

Specimenele de țesut, de exemplu pentru Tropheiyma whipplei

Urina, de exemplu pentru Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae

Scaun, de exemplu pentru norovirus, rotavirus

Teste imunologice

Serologie (detecția anticorpilor) pentru viruși, ciuperci dimorfe și unele bacterii și protozoare

Test de eliberare de interferon-y pentru diagnosticul tuberculozei

Notă Această listă nu se aplică fiecărui pacient cu PUO. Testele adecvate trebuie selectate în mod treptat, în funcție de factorii predispozanți specifici, expunerile epidemiologice și disponibilitatea locală și ar trebui discutate cu un microbiolog.

Investigații suplimentare în PUO

Teste serologice pentru tulburări ale țesutului conjunctiv

Screen autoanticorp

Niveluri de complement

Imunoglobuline

Crioglobuline

Ecocardiografie

Ecografia abdomenului

CT/RMN al toracelui, abdomenului și/sau creierului Imagistica sistemului osos

Raze X simple

CT/RMN coloanei vertebrale

Scanarea osoasă cu izotopi

Scanarea celulelor albe etichetate

Tomografie cu emisie de pozitroni (PET)/tomografie computerizată cu emisie de fotoni unici (SpEcT)

Biopsie

Bronhoscopie și lavaj ± biopsie transbronșică

Aspirarea ganglionilor limfatici sau biopsie

Biopsia leziunii radiologice

Biopsie hepatică

Aspirat de măduvă osoasă și biopsie

Puncția lombară

Laparoscopie și biopsie

Biopsia arterei temporale

aspirația în centrele de specialitate este testul diagnostic de elecție pentru suspiciunea de leishmanioză viscerală. Biopsia arterei temporale trebuie luată în considerare la pacienții cu vârsta peste 50 de ani, chiar și în absența semnelor fizice sau a unei VSH crescute. Biopsia „oarbă" a altor structuri în absența semnelor de localizare sau a rezultatelor de laborator sau radiologie este inutilă.

Prognoză

Mortalitatea globală a PUO este de 30-40%, atribuită în principal malignității la pacienții în vârstă. Dacă nu se găsește nicio cauză, mortalitatea pe termen lung este scăzută și febra se instalează adesea spontan.

Febră la consumatorul de droguri injectabile

Injectarea intravenoasă de droguri recreative este răspândită în multe părți ale lumii (p. 240). Organismele infecțioase sunt introduse prin echipamente de injectare nesterile (deseori în comun) (Fig. 13.2), iar infecția este facilitată de imunodeficiența datorată malnutriției sau a efectelor toxice ale medicamentelor. Riscurile cresc odată cu consumul prelungit de droguri și injectarea în venele mari ale inghinului și gâtului din cauza trombozei progresive a venelor periferice superficiale. Cele mai frecvente cauze de febră sunt infecțiile ale țesuturilor moi sau ale căilor respiratorii.

Evaluare clinică

Istoricul ar trebui să abordeze următorii factori de risc:

• Locul de injectare. Injecția în vena femurală este asociată cu complicații vasculare, cum ar fi tromboza venoasă profundă (dintre care 50% sunt septice) și injectarea accidentală arterială cu formare de anevrism fals sau un sindrom compartimentar din cauza umflăturii în interiorul tecii fasciale. Complicațiile locale includ abcesul iliopsoas și artrita septică a articulației șoldului sau articulației sacroiliace. Injectarea venei jugulare poate fi

Sistemul nervos

Semne de intoxicație medicamentoasă Encefalopatie Semne de meningită Caracteristici neurologice focale sau convulsii în embolie septică/ anevrism micotic/abces Paralizie de botulism a nervilor cranieni Trismus, rigiditate musculară sau spasme în tetanos Durere localizată peste vertebre cu abces epidural

Optic fundi

Petele lui Roth Pete de vată Candidal

Orofaringe

Infecții dentare Candidoza orofaringiană sau alte semne ale infecției cu HIV-1

Mâinile și unghiile

Hemoragii în așchii

Semne ale bolii hepatice cronice

Piele și țesuturi moi (orice loc) Celulită Drenaj purulent Abcese Ulcere Bulle sau durere extremă care sugerează fasciită necrozantă

Sistemul cardiovascular

Valurile „V” sistolice în JVP ale regurgitării tricuspidiene

Suflu regurgitant în endocardită

Sistemul respirator

Consolidare în pneumonie Semne din lobul superior în tuberculoză Frecare pleurală cu embolii pulmonare septice

Abdomen

Icter ± marginea sensibilă a ficatului cu hepatită

Durere în cadranul superior stâng cu abces splenic

Os și articulații

Osteomielita

Artrita septica

Locurile de injectare

Abcese

Fistula Hematom Pseudoaneurism

Testul de întindere femurală

Extensia pasivă a articulației șoldului provoacă durere și spasm muscular reflex în abcesul ilio-psoas

Picioarele

Semne de TVP

Vasculita sau semne ischemice de emboli septici, endocardite sau vasospasm

Sindromul compartimental

Fig. 13.2 Febra la consumatorul de droguri injectabile: caracteristici cheie ale examenului clinic. Este necesară o examinare completă (p. 294), dar caracteristicile cele mai comune în rândul consumatorilor de droguri injectabile sunt prezentate aici. (TVP = tromboză venoasă profundă; JVP = puls venos jugular)

asociate cu complicații cerebrovasculare.

Injecția subcutanată și intramusculară a fost legată de infecția cu specii clostridiene, ai căror spori contaminează heroina. Clostridium novyi provoacă o leziune locală cu producție semnificativă de toxine, ducând la șoc și insuficiență multi-organică. De asemenea, apar tetanosul, botulismul plăgii și gangrena gazoasă.

• Detalii tehnice ale injectării. Împărtășirea acelor și a altor accesorii pentru injectare (inclusiv linguri și filtre) crește foarte mult riscul de infectare cu virusul transmis prin sânge (de exemplu, HIV-1, virusul hepatitei B sau C). Unii utilizatori își ung acele lingându-le înainte de injectare, introducând astfel organismele bucale (de exemplu streptococi anaerobi, Fusobacterium spp. și Prevotella spp.). Contaminarea sucului de lămâie disponibil comercial, folosit pentru a dizolva heroina înainte de injectare, a fost asociată cu infecția fluxului sanguin cu Candida spp.

Substantele injectate. Injectarea de cocaină este asociată cu o varietate de complicații vasculare. Anumite formulări de heroină au fost legate de anumite infecții, de exemplu

botulismul plăgilor cu heroină gudron neagră. Medicamentele sunt adesea amestecate cu alte substanțe, de exemplu talc.

Starea virusului transmis prin sânge. Rezultatele testelor anterioare pentru HIV-1 și virusul hepatitic sau vaccinările pentru virusurile hepatitei trebuie înregistrate.

• Utilizarea în secret a antimicrobienelor. Dependenții pot folosi antimicrobiene pentru a se auto-trata infecțiile, mascând rezultatele inițiale ale hemoculturii.

Constatările cheie la examenul clinic sunt prezentate în Figura 13.2. Poate fi dificil să distingem efectele infecției de efectele medicamentelor sau ale retragerii medicamentelor (excitare, tahicardie, transpirație, mialgie marcată, confuzie). Stupoarea și delirul pot rezulta din administrarea medicamentului, dar pot indica și meningită sau encefalită. Tromboembolismul venos neinfectat este, de asemenea, frecvent în acest grup.

Investigatii

Investigațiile inițiale sunt ca pentru orice febră (vezi mai sus), inclusiv o radiografie toracică și hemoculturi. Deoarece prelevarea de sânge poate fi dificilă, contaminarea este adesea o problemă. Ecocardiografia pentru depistarea endocarditei infectioase trebuie efectuata la toti consumatorii de droguri injectabile cu: bacteriemie datorata Staphylococcus aureus sau alte organisme asociate cu endocardita (Fig. 13.3A); fenomene tromboembolice; sau un murmur nou sau nedocumentat anterior. Infecția endovasculară trebuie de asemenea suspectată dacă sunt detectate radiologic abcese pulmonare sau pneumatocele. Imagistica suplimentară ar trebui să se concentreze asupra locurilor de injectare sau a simptomelor și semnelor de localizare (Fig. 13.3B). Orice colecții patologice de lichid trebuie prelevate.

Testele toxicologice urinare pot sugera o cauză neinfecțioasă a plângerii prezente. În timpul investigației, tuturor consumatorilor de droguri injectabile ar trebui să li se ofere testarea pentru infecția cu virusul hepatitei B și C și HIV-1.

Rezultatele microbiologice sunt cruciale în ghidarea terapiei. Consumatorii de droguri injectabile pot avea mai multe infecții. Infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi se datorează cel mai adesea Stafilocociului. aureus sau streptococi, iar uneori la Clostridium spp. sau anaerobi. Infecțiile pulmonare se datorează cel mai adesea agenților patogeni comuni care provoacă pneumonie comunitară, tuberculoză sau embolii septice (Fig. 13.3C). Endocardita cu embolii septice implică de obicei stafilococul. aureus și streptococi viridans, dar Pseudomonas aeruginosa și Candida spp. sunt de asemenea întâlnite.

management

Terapia empirică a febrei la consumatorul de droguri injectabile include o penicilină antistafilococică (de exemplu, flucloxacilină) sau, dacă este rezistent la meticilină, Staph.

aureus (MRSA) este predominant în comunitate, o glicopeptidă (de exemplu, vancomicina). Odată ce un anumit agent patogen este identificat, se începe terapia specifică, cu modificări atunci când este disponibilă sensibilitatea antimicrobiană. La consumatorii de droguri injectabile, endocardita pe partea dreaptă datorată Stafilococilor. aureus este de obicei tratat cu flucloxacilină intravenoasă în doze mari. În partea stângă Staph. endocardita aureus, se poate adăuga terapia cu aminoglicozide. Endocardita dreaptă cauzată de MRSA este de obicei tratată cu 4 săptămâni de vancomicină plus gentamicină în prima săptămână. Ar trebui solicitat sfatul unui specialist.

Pentru infecțiile localizate ale pielii și țesuturilor moi, este adecvată terapia orală cu agenți activi împotriva stafilococilor, streptococilor și anaerobilor (de exemplu flucloxacilină plus co-amoxiclav sau clindamicină). Nerespectarea regimurilor antimicrobiene prescrise duce la o rată mare de recidivă pentru toate infecțiile din acest grup de pacienți.

Febră la gazda imunodeprimată

Gazdele imunocompromise le includ pe cele cu imunodeficiență congenitală (p. 78), infecție cu HIV (cap. 14) și imunosupresie iatrogenă indusă de chimioterapie (p. 276), transplant (p. 95) sau medicamente imunosupresoare, inclusiv corticosteroizi în doze mari. De asemenea, pot contribui și anomalii metabolice, cum ar fi subnutriția sau hiperglicemia. Mai multe elemente ale sistemului imunitar sunt potențial compromise. Un pacient poate avea afectarea funcției neutrofile din chimioterapie, tulburări ale celulelor T și/sau răspunsuri ale celulelor B din cauza malignității subiacente, celulelor T și defecte de fagocitoză datorate corticosteroizilor, mucozitei din chimioterapie și o barieră cutanată afectată datorită inserției unui cateter venos central.

Febra poate rezulta din cauze infecțioase sau neinfecțioase, inclusiv medicamente, vasculite, neoplasm, pneumonite organizatoare, boli limfoproliferative,

boala grefă contra gazdă (la primitorii de transplant de celule stem hematopoietice; p. 1017) sau sindromul Sweet (noduli sau plăci roșiatice cu febră și leucocitoză, în asociere cu malignitate hematologică).

Evaluare clinică

Următoarele ar trebui abordate în istorie:

Identificarea factorilor imunosupresori și a naturii defectului imun.

Orice infecții anterioare și tratamentul acestora. Infecțiile pot recidivă și este posibil ca rezistența antimicrobiană să fi fost dobândită ca răspuns la terapia anterioară.

Expunerea la infecții, inclusiv infecții oportuniste care nu ar provoca boală la o gazdă imunocompetentă.

Medicamente profilactice și vaccinări administrate.

Examinarea ar trebui să includă inspecția barierelor fizice normale furnizate de suprafețele pielii și mucoasei și, în special, a cateterelor venoase centrale, a gurii, a sinusurilor, a urechilor și a zonei perianale (examenul rectal digital trebuie evitat). Infecțiile diseminate se pot manifesta ca leziuni cutanate. Zonele din jurul unghiilor de la mâini și de la picioare ar trebui, de asemenea, inspectate cu atenție.

Investigatii

Testele de screening inițiale sunt cele descrise mai sus (p. 296). Gazdele imunocompromise au adesea răspunsuri inflamatorii scăzute care conduc la atenuarea semnelor fizice, cum ar fi rigiditatea gâtului cu meningită, caracteristici radiologice și constatări de laborator, cum ar fi leucocitoza. Scanarea CT toracică trebuie luată în considerare în plus față de radiografia toracică atunci când apar simptome respiratorii. Imagistica abdominală poate fi, de asemenea, justificată, în special dacă există durere în cadranul inferior drept, care poate indica tiflita (inflamația cecului) la pacienții neutropenici. Sunt recomandate, de asemenea, hemoculturi dintr-un cateter venos central, uroculturi și culturi de scaun dacă este prezentă diaree.

Aspiratele nazofaringiene sunt uneori diagnostice, deoarece gazdele imunocompromise pot elimina virusurile respiratorii pentru perioade prelungite. Leziunile cutanate trebuie biopsie dacă sunt prezenți noduli, iar investigația trebuie să includă petele fungice. Tehnicile moleculare utile includ reacția în lanț a polimerazei (PCR) pentru CMV și Aspergillus spp. teste ADN și antigen (de exemplu, antigen criptococic (CrAg) pentru Cryptococcus neoformans și galactomanan pentru Aspergillus spp. în sânge sau Legionella pneumophila tip 1 în urină). Detectarea anticorpilor este rareori utilă la pacienții imunocompromiși. Pacienții cu semne sau simptome respiratorii trebuie luați în considerare pentru bronhoscopie pentru a obține lichid de lavaj bronhoalveolar pentru a detecta agenți patogeni, inclusiv Pneumocystis jirovecii (carinii), precum și bacterii, ciuperci și viruși.

Febra neutropenica

Febra neutropenică este definită strict ca un număr de neutrofile mai mic de 0,5 x 109/L (p. 1004) și o singură temperatură axilară peste 38,5 °C sau trei înregistrări peste 38,0 °C pe o perioadă de 12 ore, deși riscul de infecție crește progresiv pe măsură ce numărul de neutrofile scade sub 101,0 x L. Pacienții cu neutropenie sunt deosebit de predispuși la infecții bacteriene sau fungice. Gram-pozitiv

EBM 13.6 Tratamentul febrei neutropenice

Spectru larg [Monoterapia cu tlactame este la fel de eficientă ca terapia combinată cu P-lactamă-aminoglicozide pentru febra neutropenică în multe situații.

Paul M, şi colab. BMJ 2003; 326:1111.

Del Favero A, et al. Clin Infect Dis 2001; 33:1295-1301.

organismele sunt cei mai frecventi agenți patogeni, în special în asociere cu cateterele de locuit.

Terapia antimicrobiană empirică cu spectru larg este începută de îndată ce apare febra neutropenică și s-au obținut culturi. Cele mai frecvente regimuri pentru sepsis neutropenic sunt penicilinele cu spectru larg, cum ar fi piperacilină-tazobactam IV. Deși aminoglicozidele sunt utilizate în mod obișnuit în combinație, utilizarea de rutină nu este susținută de datele din studii (caseta 13.6). Dacă febra nu s-a rezolvat după 3-5 zile, se adaugă terapia antifungică empirică (de ex. caspofungină) (p. 159). O strategie antifungică alternativă este utilizarea profilaxiei azolice la pacienții cu risc ridicat și markeri ai infecției fungice precoce, cum ar fi antigenul galactomanan, pentru a ghida inițierea tratamentului antifungic (o „abordare preventivă”).

Febra post-transplant

Febra la primitorii de transplant se poate datora infecției, episoadelor de respingere a grefei la primitorii de transplant de organe solide sau bolii grefă contra gazdă în urma transplantului de celule stem hematopoietice (HSCT; p. 1017).

Infecțiile la primitorii de transplant solid sunt grupate în funcție de momentul debutului (caseta 13.7). Cele din prima lună sunt legate de afecțiunea de bază sau de complicațiile chirurgicale. Cele care apar la 1-6 luni de la transplant sunt caracteristice pentru afectarea funcției celulelor T. Factorii de risc pentru infecția cu CMV au

Timp posttransplant

Recipienți de organe solide

0-1 lună Infecții bacteriene sau fungice legate de

starea de bază sau complicațiile chirurgicale

1-6 luni CMV, alte infecții oportuniste (de ex

pneumonie cu Pneumocystis jirovecii)

> 6 luni Pneumonie bacteriană, alte bacterii

infecții dobândite în comunitate, zona zoster, infecție criptococică, PTLD

Beneficiarii de transplant de celule stem hematopoietice mieloablative

Pre-grefare Infecții bacteriene și fungice, virusuri respiratorii (de obicei 0-4 săptămâni) sau reactivare HSV

CMV, pneumonie cu Pneumocystis jirovecii, mucegaiuri sau alte infecții oportuniste

Infecții bacteriene dobândite în comunitate tardive (> 100 de zile), zona zoster, CMV, PTLD

(CMV = citomegalovirus; HSV = virus herpes simplex; PTLD = tulburare limfoproliferativă posttransplant)

au fost identificate și pacienții primesc în mod obișnuit fie profilaxie, fie monitorizare intensivă care implică testarea regulată a ADN-ului CMV prin PCR și inițierea timpurie a terapiei anti-CMV folosind ganciclovir intravenos sau valganciclovir oral, dacă testele devin pozitive.

După HSCT, infecțiile din primele 4 săptămâni sunt mai frecvente la pacienții cărora li se administrează un regim de condiționare mieloablativă (vezi Caseta 13.7). Infecțiile ulterioare sunt mai frecvente dacă se efectuează o procedură alogenă.

Tulburarea limfoproliferativă post-transplant (PTLD) este un limfom asociat cu virusul Epstein-Barr (EBV) care poate complica transplantul, în special atunci când infecția primară cu EBV apare după transplant.

Hemocultură pozitivă

Infecția fluxului sanguin (BSI) sau bacteriemia este o prezentare frecventă a infecției. Acest lucru poate fi dobândit în comunitate sau poate apărea în spital („nosocomial"). Cele mai frecvente cauze sunt prezentate în Caseta 13.8. La gazdele imunodeprimate, o gamă mai largă de microorganisme pot fi izolate, de exemplu ciuperci la gazde neutropenice.

Bacteremia primară se referă la cazurile în care locul infecției este necunoscut; acest lucru se aplică în aproximativ 10% din cazurile dobândite în comunitate și în aproximativ 30% din cazurile nosocomiale și este mai frecventă în Stafilococul. bacteriemia aureus. În Staph dobândit de comunitate. bacteriemie aureus, 20-30% din cazuri sunt asociate cu endocardita infectioasa si pana la 10% sunt datorate osteomielitei. Cateterele venoase periferice și centrale sunt o sursă importantă de BSI nosocomială.

BSI are o mortalitate asociată de 15-40%, în funcție de cadru, gazdă și factori microbieni.

Evaluare clinică

Istoricul ar trebui să determine setarea în care a avut loc BSI. Factorii gazdă care predispun la infecție includ bolile de piele, diabetul zaharat, consumul de droguri injectabile, prezența unui cateter venos central, urinar sau de hemodializă și procedurile chirurgicale, în special cele care implică implantarea de materiale protetice (în special, proteze endovasculare).

Examenul fizic ar trebui să se concentreze pe semnele de endocardită (pag. 625), dovezi de infecție osoasă sau articulară (sensibilitate sau restricție de mișcare) și sensibilitate abdominală sau de flanc. Cateterele venoase centrale trebuie examinate pentru eritem sau purulență la locul de ieșire. În special în cazurile cu Candida spp. infecție sau suspiciune de endocardită infecțioasă, trebuie efectuată fundoscopie după dilatarea pupilei.

Investigatii

Hemoculturile pozitive pot fi cauzate de contaminanți. Când izolați dintr-un singur flacon, sau din toate sticlele dintr-o singură secție, stafilococii coagulazo-negativi reprezintă adesea contaminare. Izolarea repetată a acestui organism, totuși, ar trebui să ridice suspiciunea de endocardită infecțioasă sau, la un pacient cu orice formă de material protetic, infecția protezei. Streptococii Viridans provoacă ocazional bacteriemie tranzitorie nesemnificativă sau contaminare a hemoculturii, dar, având în vedere asocierea lor cu endocardita infecțioasă, infecția semnificativă trebuie întotdeauna căutată clinic. Bacillus spp. („purtători de spori aerobi") și Clostridium spp. reprezintă adesea

Cauze comune ale infecției în fluxul sanguin Dobândite de comunitate

Stafilococ. aureus, inclusiv SARM • Alți streptococi

Streptococcus pneumoniae • Escherichia coli

Nosocomial

Stafilococ. aureus, inclusiv SARM • Enterococi, inclusiv VRE

Coagulazo-negative • Bacteriile Gram-negative

stafilococi • Candida spp.

(MRSA = Staph. aureus rezistent la meticilină; VRE = enterococi rezistenți la vancomicină)

bacteriemie accidentală tranzitorie sau contaminare, dar anumite specii (de exemplu C. septicum) pot fi agenți patogeni autentici.

Investigațiile ulterioare sunt influențate de organismul cauzator și de cadru. Testele de screening inițiale sunt similare cu cele pentru febră (p. 296) și ar trebui să includă radiografie toracică, urocultură și, în multe cazuri, ecografie sau alte imagini ale abdomenului. Imagistica ar trebui să includă, de asemenea, orice zonă de durere osoasă sau articulară și orice material protetic, de exemplu, o articulație protetică sau o grefă aortică.

Ecocardiografia ar trebui luată în considerare pentru acei pacienți cu BSI care au boală cardiacă valvulară sau caracteristici clinice ale endocarditei (p. 625), cei ale căror culturi dezvăluie un organism care este o cauză comună a endocarditei (de exemplu, Staph. aureus, streptococi viridans sau enterococi), cei la care hemoculturi multiple sunt pozitive pentru același organism și cei cu culturi pozitive rapide. Sensibilitatea ecocardiografiei transtoracice (ETT) și ecocardiografiei transesofagiene (TOE) pentru depistarea vegetațiilor

sunt de 50-90%, respectiv peste 95%. Prin urmare, dacă TTE este negativ, trebuie efectuat TOE (Casa 18.115, p. 627).

Anumite cauze rare ale BSI au asocieri specifice care justifică investigații suplimentare. Strep. bovis (biotip I, Strep. gallolyticus) endocardita și C. septicum BSI sunt ambele asociate cu carcinomul colonic și izolarea lor este o indicație pentru colonoscopie.

management

BSI necesită terapie antimicrobiană și atenție la sursa infecției, inclusiv drenaj chirurgical, dacă este cazul. Două săptămâni de terapie pot fi suficiente pentru Stafilococ. aureus BSI din infecțiile cu cateter venos central și periferic atunci când sursa este identificată și îndepărtată, pentru infecțiile necomplicate ale pielii și ale țesuturilor moi și pentru endocardita infecțioasă dreaptă necomplicată. Alte stafilococi. aureus BSI sunt de obicei tratate timp de 4-6 săptămâni.

Infecții ale cateterului venos central

Infecțiile cateterelor venoase centrale implică de obicei lumenul cateterului și sunt asociate cu febră, hemoculturi pozitive și, în unele cazuri, semne de purulență sau exudat la locul inserției. Infecția este mai frecventă în cateterele temporare introduse în vena inghinală sau jugulară decât cele din vena subclavie. Cateterele tunelizate, de exemplu cateterele Hickman, pot dezvolta, de asemenea, infecții la nivelul tunelului.

Stafilococii reprezintă 70-90% din infecțiile cu cateter, cu stafilococii coagulazo negativi mai mult.

comun decât Stafilococul. aureus. Alte cauze includ enterococii și bacilii Gram negativi. Organismele Gramnegative neobișnuite, cum ar fi Citrobacter freundii și Pseudomonas fluorescens, provoacă pseudo-focare și cresc posibilitatea de apariție a echipamentelor de perfuzie nesterile sau a infuzatului. Candida spp. sunt o cauză frecventă a infecțiilor liniei, în special în asociere cu nutriția parenterală totală. Micobacteriile non-tuberculoase pot provoca infecții de tunel.

Investigatii si management

La pacienții bacteriemici cu febră și fără altă sursă evidentă de infecție, este probabilă o infecție cu cateter. Dovezile locale de eritem, purulență sau tromboflebită susțin diagnosticul. Cu toate acestea, confirmarea microbiologică este esențială (p. 140). Infecția legată de cateter este sugerată de un număr mai mare de colonii sau de un timp mai scurt până la pozitivitate în culturile de sânge obținute prin cateter decât în culturile de sânge periferic. Dacă linia este îndepărtată, o cultură semi-cantitativă a vârfului ar trebui să confirme prezența a 15 sau mai multe unități formatoare de colonii, dar aceasta este retrospectivă și nu detectează infecția luminală.

Pentru infecțiile de linie stafilococică coagulazo-negativă, opțiunile sunt îndepărtarea liniei sau, în special în cazul cateterelor tunelizate, tratarea empiric cu un antibiotic glicopeptidic, de exemplu vancomicină, cu sau fără utilizarea terapiei de blocare care conține antibiotice pe cateter timp de aproximativ 14 zile. Pentru Staph. aureus, șansa de vindecare a unei infecții cu cateterul in situ este scăzută și riscurile de infecție sunt mari. Prin urmare, cu excepția cazului în care riscurile îndepărtării cateterului depășesc beneficiile, tratamentul implică îndepărtarea cateterului, urmată de 14 zile de terapie antimicrobiană; același lucru este valabil și pentru infecțiile cu Candida spp. sau Bacillus spp.

Prevenirea infecțiilor este o componentă cheie a managementului cateterelor vasculare. Măsurile includ o atenție strictă la igiena mâinilor, amplasarea optimă, tehnica completă aseptică la inserție și intervențiile ulterioare, antisepsie cutanată cu clorhexidină și alcool izopropilic, evaluarea zilnică a locurilor cateterului (de exemplu, cu scorul de flebită vizuală prin perfuzie (VIP) (p. 330)) și luarea în considerare zilnică a necesității de continuare a cateterizării. Utilizarea cateterelor impregnate cu antimicrobiene precum clorhexidina sau argintul este recomandată în unele situații.

Sepsis

Sepsisul este discutat la pagina 200. Descrie pacienţi cu semne de infecţie şi semne ale sindromului de răspuns inflamator sistemic (SIRS), care implică două dintre: temperatură peste 38°C sau sub 36°C; puls mai mult de 90 de bătăi pe minut; frecvența respiratorie peste 20 de respirații pe minut sau PCO2 sub 4,3 kPa (32,5 mmHg); și numărul de globule albe peste 12 sau mai mic de 4 x 109/L (Casa 8.2, p. 184). Șocul septic descrie sepsisul plus hipotensiune arterială (tensiunea arterială sistolica sub 90 mmHg sistolică sau o scădere de peste 40 mmHg față de valoarea inițială care nu răspunde la provocarea lichidelor sau din altă cauză). Poate fi complicată de insuficiență multi-organică și necesită internarea la terapie intensivă.

Sepsisul rezultă în mare parte din răspunsurile gazdei la lipopolizaharide microbiene, peptidoglicani, lipoproteine sau

superantigene și există multe cauze infecțioase (Caseta 13.9). Rezultatele hemoculturii și factorii gazdă cunoscuți ghidează investigațiile inițiale. Pacienții care sunt imunocompromiși pot avea o gamă mai largă de agenți patogeni cauzali care pot fi mai greu de cultivat, inclusiv micobacterii și ciuperci. La orice individ care a vizitat recent tropice, trebuie luată în considerare și malaria.

Infecții severe ale pielii și țesuturilor moi

Infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi (SSTI) sunt o cauză importantă a sepsisului. Cazurile pot fi clasificate ca în Caseta 13.10, în funcție de caracteristicile clinice și de constatările microbiologice. În unele cazuri, caracteristicile sistemice severe pot fi în afara caracteristicilor locale ușoare.

Fasciită necrozantă

În fascita necrozantă, eritemul cutanat și edemul progresează spre bule sau zone de necroză. Spre deosebire de celulită, durerea poate fi disproporționat de intensă în raport cu caracteristicile cutanate vizibile. Infecția se răspândește rapid de-a lungul planului fascial. Fasciita necrozantă de tip 1 este o infecție mixtă cu bacterii Gram-negative și anaerobi, adesea observată postoperator la gazdele diabetice sau imunodeprimate. Poate fi prezent gaz subcutanat. Fasciita necrozantă de tip 2 este cauzată de grupul A sau de alți streptococi. Aproximativ 60% din cazuri sunt asociate cu sindromul de șoc toxic streptococic (p. 331).

Fasciita necrozantă este o urgență medicală, care necesită debridare chirurgicală imediată cu inspecția grupelor musculare implicate, pe lângă terapia antimicrobiană (Fig. 13.4). Tratamentul empiric este cu agenți cu spectru larg (de exemplu piperacilină-tazobactam plus clindamicină și ciprofloxacină; monoterapie cu meropenem; sau cefalosporine de generația a treia plus metronidazol). Terapia cu oxigen hiperbaric poate fi luată în considerare pentru infecția polimicrobiană. Infecția cu streptococ de grup A este tratată cu benzilpenicilină plus clindamicină și adesea imunoglobulină.

Gangrenă gazoasă

Deși Clostridium spp. poate coloniza sau contamina rănile, nu este necesară nicio acțiune decât dacă există dovezi de răspândire a infecției. Infecția poate fi limitată la țesutul care este deja deteriorat (celulită anaerobă) sau implică mușchi sănătoși (gangrenă gazoasă).

În celulita anaerobă, de obicei din cauza C. perfringens sau a altor tulpini care infectează țesutul devitalizat în urma unei plăgi, gazul se formează local și se extinde de-a lungul planurilor tisulare, dar bacteriemia nu apare. Debridarea chirurgicală promptă a țesutului devitalizat și terapia cu penicilină sau clindamicină sunt de obicei eficiente.

Gangrena gazoasă (mionecroza clostridiană) este definită ca invazia acută a mușchilor sănătoși vii, nedeteriorată de traumatisme anterioare și este cel mai frecvent cauzată de C. perfringens. În cel puțin 70% din cazuri, urmează o leziune penetrantă profundă suficientă pentru a crea un mediu anaerob (ischemic) și a permite introducerea și proliferarea clostridiilor. Durerea severă la locul leziunii progresează rapid în 18-24 de ore. Culoarea pielii se schimbă de la paloare la decolorare bronz/violet, iar pielea este încordată, umflată, edematoasă și extrem de sensibilă. Gazele din țesuturi pot fi evidente, cu crepită la examenul clinic sau vizibile la radiografie, CT sau ecografie. Semnele de toxicitate sistemică se dezvoltă rapid, cu leucocitoză ridicată, disfuncție multi-organă, creatinkinaza crescută și semne de coagulare intravasculară diseminată și hemoliză. Este recomandată terapia cu antibiotice cu doze mari de penicilină intravenoasă și clindamicină, cuplată cu debridarea chirurgicală agresivă a țesuturilor afectate. Agenții alternativi includ cefalosporine și metronidazol. Oxigenul hiperbaric are un rol presupus, dar controversat.

Alte SSTI

„Cangrena sinergică” este o infecție combinată cu anaerobi și alte bacterii (Staph. aureus sau Gramnegative). Când aceasta afectează zona genitală/perineală, este cunoscută sub numele de „gangrenă Fournier”. Celulita gangrenoasă severă la gazdele imunocompromise poate implica bacterii sau ciuperci Gram-negative. Entamoeba histolytica poate provoca necroza țesuturilor moi în urma unei intervenții chirurgicale abdominale în zonele lumii în care infecția este frecventă. Contactul cu crustaceele din zonele tropicale și regiuni precum Golful Mexic poate duce la infecția cu Vibrio vulnificus, care provoacă necroza țesuturilor moi și bullae. Pacienții cu boală hepatică cronică sunt deosebit de sensibili.

Diaree acută și vărsături

Diareea acută (p. 857), uneori cu vărsături, este simptomul predominant în gastroenterita infecțioasă (Casa 13.11). Diareea acută poate fi, de asemenea, un simptom al altor boli infecțioase și neinfecțioase (caseta 13.12). Stresul, fie el psihologic sau fizic, poate produce, de asemenea, scaune moale.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează că există peste 1000 de milioane de cazuri de diaree acută anual în țările în curs de dezvoltare, cu 3-4 milioane de decese, jumătate dintre acestea la sugari și copii. În țările dezvoltate, diareea rămâne o problemă importantă, iar persoanele în vârstă sunt cele mai vulnerabile (caseta 13.13). Majoritatea episoadelor se datorează infecțiilor răspândite pe cale fecal-oral și transmise fie pe fomite, pe mâini contaminate, fie prin alimente sau apă. Măsuri precum furnizarea de apă potabilă curată, eliminarea adecvată a apelor uzate umane și animale și aplicarea unor principii simple de igienă alimentară pot limita gastroenterita.

Caracteristicile clinice ale gastroenteritei alimentare variază. Unele organisme (Bacillus cereus, Staph. aureus și Vibrio cholerae) eluează exotoxine care provoacă vărsături și/sau așa-numita diaree „secretoare” (diaree apoasă fără sânge sau leucocite fecale, reflectând disfuncția intestinului subțire). În general, timpul de la ingerare până la apariția simptomelor este scurt și, în afară de deshidratare, apare puțină tulburare sistemică. Alte organisme, cum ar fi Shigella spp., Campylobacter spp. și E. coli enterohemoragic (EHEC), poate invada direct mucoasa intestinului subțire sau poate produce citotoxine care provoacă ulcerații mucoase, afectând de obicei intestinul subțire terminal și colonul. Perioada de incubație este mai lungă și apar mai multe tulburări sistemice, cu diaree prelungită cu sânge. Salmonella spp. sunt capabile să invadeze enterocitele și să provoace atât un răspuns secretor

Toxina din alimente: < 6 ore de incubare

și boală invazivă cu caracteristici sistemice. Acest lucru este observat cu Salmonella typhi și S. paratyphi (febră enterică) și, la gazda imunocompromisă, cu Salmonella spp. non-tifoidală.

Evaluare clinică

Istoricul ar trebui să abordeze alimentele ingerate (caseta 13.14), durata și frecvența diareei, prezența sângelui sau steatoreei, durerile abdominale și tenesmus și dacă alte persoane au fost afectate. Febra și diareea sângeroasă sugerează un proces invaziv, colitic, dizeneric. O perioadă de incubație mai mică de 18 ore sugerează o intoxicație alimentară mediată de toxine, iar mai mult de 5 zile sugerează diaree cauzată de protozoare sau helminți. Răspândirea de la persoană la persoană sugerează anumite infecții, cum ar fi shigeloza sau holera.

Examinarea include evaluarea gradului de deshidratare prin turgența pielii, măsurarea pulsului și a tensiunii arteriale. Debitul de urină și pierderile continue de scaune trebuie monitorizate.

13.12 Diagnosticul diferențial al diareei și vărsăturilor acute

Incidența: nu a crescut, dar impactul este mai mare.

Mortalitatea: cele mai multe decese din cauza gastroenteritei în lumea dezvoltată au loc la adulții cu vârsta peste 70 de ani. Se presupune că majoritatea sunt cauzate de deshidratare care duce la insuficiență de organ.

Infecția cu C. difficile (CDI): mai frecventă, mai ales în spitale și aziluri de bătrâni, de obicei după expunerea la antibiotice.

Alimente asociate cu boli infecțioase, inclusiv gastroenterita

Norovirus • Hepatita A

Vibrio spp.

Ouă crude

Salmonella spp.

Carne sau carne de pasăre insuficient gătită

Salmonella spp. • *EHEC*

Campylobacter spp. • *C. perfringens*

Lapte sau suc nepasteurizat

Salmonella spp. • *EHEC*

Campylobacter spp. • *Y. enterocolitica*

Brânzeturi moi nepasteurizate

Salmonella spp. • *Y. enterocolitica*

Campylobacter spp. • *L. monocytogenes*

ETEC

Conserve de casă

• C. botulinum

Hot dog crud, pate

• L. monocytogenes

Investigatii

Acestea includ inspecția scaunului pentru sânge și microscopia pentru leucocite și, de asemenea, o examinare pentru ovule, chisturi și paraziți, dacă istoricul indică o fostă reședință tropicală sau călătorie. Trebuie efectuată cultura de scaun și căutată toxina C. difficile. FBC și electroliții serici indică gradul de inflamație și deshidratare. Într-o zonă cu malarie, trebuie obținut un film de sânge pentru paraziții malariei. Culturile de sânge și urină și o radiografie toracică pot identifica locuri alternative de infecție, mai ales dacă caracteristicile clinice sugerează un alt sindrom decât gastroenterita.

management

Toți pacienții cu diaree acută, potențial infecțioasă, trebuie izolați corespunzător pentru a minimiza răspândirea infecției de la persoană la persoană. Dacă istoricul sugerează o sursă alimentară, trebuie implementate măsuri de sănătate publică pentru a identifica sursa și pentru a stabili dacă există alte cazuri legate (p. 147).

Înlocuirea lichidului

Înlocuirea pierderilor de lichide în bolile diareice este crucială și poate salva vieți.

Deși aportul zilnic normal de lichide la un adult este de numai 1-2 L, există o mișcare suplimentară considerabilă de lichid în interior și în afara intestinului în secreții (Fig. 22.7, p. 843). Resorbția intestinală alterată cu diaree poate duce la pierderi substanțiale de lichide, de exemplu, 10-20 L de lichid se pot pierde în 24 de ore în holeră. Lichidul pierdut în diaree este izotonic, așa că atât apa, cât și electroliții trebuie înlocuite. Absorbția electroliților din intestin este un proces activ care necesită energie. Mucoasa infectată este capabilă de un transport foarte rapid de fluide și electroliți dacă carbohidrații sunt disponibili ca sursă de energie. Prin urmare, soluțiile de rehidratare orală (SRO) conțin zaharuri, precum și apă și electroliți (caseta 13.15). SRO poate fi la fel

eficient ca lichid de substituție intravenoasă, chiar și în gestionarea holerei. În gastroenterita uşoară până la moderată, adulţii trebuie încurajaţi să bea lichide şi, dacă este posibil, să continue consumul alimentar normal. Dacă acest lucru este imposibil, de exemplu din cauza vărsăturilor, va fi necesară administrarea intravenoasă de lichid. La pacienții foarte bolnavi sau cei cu boală cardiacă sau renală, poate fi necesară monitorizarea debitului de urină și a presiunii venoase centrale.

Volumul necesar de înlocuire a lichidului trebuie estimat pe baza următoarelor considerații.

Înlocuirea deficitului stabilit. După 48 de ore de diaree moderată (6-10 scaune pe 24 de ore), adultul mediu va fi epuizat cu 2-4 L numai din cauza diareei. Vărsăturile asociate vor agrava acest lucru. Adulții cu această simptomatologie trebuie, prin urmare, să primească înlocuirea rapidă a 1-1,5 L, fie pe cale orală (SRO), fie prin perfuzie intravenoasă (soluție salină normală), în primele 2-4 ore de la prezentare. Simptomatologia mai lungă sau diareea mai persistentă/severă produce rapid pierderi de lichide comparabile cu cetoacidoza diabetică și reprezintă o urgență metabolică care necesită intervenție activă.

Înlocuirea pierderilor în curs. Scaunele diareice ale unui adult mediu reprezintă o pierdere de 200 ml de lichid izotonic. Pierderile de scaune ar trebui să fie înregistrate cu atenție și trebuie calculată o estimare a lichidului de înlocuire în curs. Pliculetele de rehidratare disponibile comercial sunt produse în mod convenabil pentru a furniza 200 mL de SRO; un plic per scaun de diaree este o estimare adecvată a cerințelor suplimentare de înlocuire.

Înlocuirea necesarului zilnic normal. Adultul mediu are un necesar zilnic de 1-1,5 L de lichid în plus față de calculele de mai sus. Aceasta va crește substanțial în caz de febră sau într-un mediu fierbinte.

Agenți antimicrobieni

În gastroenterita nespecifică, s-a demonstrat că antibioticele scurtează simptomele cu doar 1 zi într-o boală care durează de obicei 1-3 zile. Acest beneficiu, atunci când este legat de potențialul de dezvoltare a rezistenței antimicrobiene sau a efectelor secundare, nu justifică tratamentul, cu excepția cazului în care există o implicare sistemică, o gazdă cu imunocompromis sau comorbiditate semnificativă.

Dovezile sugerează că, în infecțiile cu EHEC, utilizarea antibioticelor poate face mai probabilă complicația sindromului hemolitic uremic (HUS; p. 495) din cauza

eliberare crescută de toxine. Prin urmare, antibioticele nu trebuie utilizate în această afecțiune.

În schimb, antibioticele sunt indicate în Sh. dysenteriae și în salmoneloza invazivă - în special, febra tifoidă. Antibioticele pot fi, de asemenea, avantajoase în epidemiile de holeră, reducând infecțiozitatea și controlând răspândirea infecției.

Agenți antidiareici, antimotilitate și antisecretori Acești agenți nu sunt de obicei recomandați în diareea infecțioasă acută. Loperamida, difenoxilatul și opiaceele sunt potențial periculoase în dizenterie în copilărie, provocând invaginație. Agenții antisecretori, cum ar fi bismutul și clorpromazina, pot fi eficienți, dar pot provoca sedare semnificativă. Acestea nu reduc pierderile de lichid din scaun, deși scaunele pot părea mai voluminoase. Adsorbanții, cum ar fi caolinul sau cărbunele, au un efect redus.

Cauze neinfecțioase ale toxiinfecțiilor alimentare

În timp ce toxiinfecțiile alimentare acute și gastroenterita sunt cauzate cel mai frecvent de bacterii sau de toxinele acestora, o serie de cauze neinfecțioase trebuie luate în considerare în diagnosticul diferențial.

Toxine din plante

Leguminoasele și fasolea produc oxidanți care sunt toxici pentru persoanele cu deficiență de glucoză-6-fosfat dehidrogenază (G6PD) (p. 1029). Consumul produce dureri de cap, greață și febră, progresând spre hemoliză potențial severă, hemoglobinurie și icter (favism). Fasolea roșie, dacă este gătită incomplet, provoacă dureri abdominale acute și diaree din cauza conținutului lor de lectină. Gătitul adecvat elimină acest lucru.

Alcaloizii se dezvoltă în tuberculii de cartofi expuși la lumină, provocând decolorarea verde. Ingestia induce vărsături acute și activitate asemănătoare anticolinesterazei.

Ciupercile și ciupercile Psilocybe spp. produc halucinogene. Multe specii de ciuperci induc o combinație de gastroenterită și simptome colinergice de vedere încețoșată, salivație, transpirație și diaree. Amanita phalloides („calota de moarte”) provoacă crampe abdominale acute și diaree, urmate de insuficiență hepatorrenală inexorabilă, adesea fatală.

Toxine chimice

Toxină paralitică a crustaceelor

Saxitoxina din dinoflagelate, responsabilă pentru „mareele roșii”, este concentrată în moluștele bivalve, de exemplu scoici, scoici, stridii, scoici și scoici. Consumul produce simptome gastrointestinale în decurs de 30 de minute, urmate de parestezii periorale și

chiar paralizii respiratorii. Autoritățile de apă din Marea Britanie interzic recoltarea de moluște în perioadele anului asociate cu un număr excesiv de dinoflagelați.

Intoxicatia cu pestele Ciguatera

Peștii de recif de corali de apă caldă dobândesc ciguatoxina din dinoflagelate din lanțul lor trofic. Consumul produce simptome gastrointestinale 1-6 ore mai tarziu, cu parestezii asociate ale buzelor si extremitatilor, senzatie de temperatura distorsionata, mialgii si paralizie flasca progresiva. Poate apărea disfuncție autonomă cu hipotensiune arterială. În Pacificul de Sud și Caraibe, există 50 000 de cazuri pe an, cu o mortalitate de 0,1%. Simptomele gastrointestinale se rezolvă rapid, dar caracteristicile neuropatice pot persista luni de zile.

Intoxicație cu pește scombrotoxic

În condiții proaste de depozitare, histidina din peștele scombroid - ton, macrou, bonito, listao și conserva de carne închisă de sardine - poate fi transformată de bacterii în histamina și alte substanțe chimice. Consumul produce simptome în câteva minute, cu înroșire, arsuri, transpirații, urticarie, prurit, cefalee, colici, greață și vărsături, diaree, bronhospasm și hipotensiune arterială. Managementul este cu salbutamol și antihistaminice. Ocazional, este necesară înlocuirea lichidului intravenos.

Metale grele

Taliul și cadmiul pot provoca vărsături acute și diaree asemănătoare intoxicației cu enterotoxină stafilococică.

Diaree asociată antimicrobiene

Diareea asociată antimicrobiene (DAA) este o complicație frecventă a terapiei antimicrobiene, în special cu agenți cu spectru larg. Este cel mai frecvent la vârstnici, dar poate apărea la toate vârstele. Deși mecanismul specific este necunoscut în majoritatea AAD, C. difficile este implicat în 20-25% din cazuri și este cea mai frecventă cauză în rândul pacienților cu semne de colită. Infecția este diagnosticată prin detectarea toxinelor C. diffcile și este de obicei tratată cu metronidazol sau vancomicină (p. 343). C. perfringens este o cauză mai rară, care de obicei rămâne nediagnosticată, iar Klebsiella oxytoca este o cauză ocazională a colitei hemoragice asociate antibioticelor.

Infecții dobândite la tropice

În ultimele decenii s-au înregistrat creșteri fără precedent în călătoriile de afaceri și de vacanță pe distanțe lungi, precum și migrație extinsă. Deși anumite boli își păstrează distribuția geografică relativ fixă, fiind dependente de vectori specifici sau de condițiile meteorologice, multe călătoresc cu gazdele lor umane, iar unele pot fi apoi transmise altor oameni. Aceasta înseamnă că tiparul bolilor infecțioase observate în fiecare țară se schimbă constant, iar istoricul călătoriilor și informațiile despre țările în care au trăit anterior, în special în timpul copilăriei, sunt cruciale.

În general, diversitatea bolilor infecțioase este mai mare în țările tropicale decât în țările temperate, iar oamenii din țările temperate au imunitate la o gamă mai restrânsă de infecții, reflectând o expunere mai mică în copilărie și o creștere mai puțin continuă a imunității mai târziu în viață, astfel încât cele mai frecvente infecții asociate călătoriilor sunt cele care sunt dobândite de rezidenții țărilor temperate în timpul vizitelor la tropice. În plus, cei care au trăit în zone tropicale își pot pierde imunitatea atunci când se mută în țările temperate și devin sensibili atunci când își vizitează țara natală.

Majoritatea infecțiilor asociate călătoriilor pot fi prevenite. Sfaturile înainte de călătorie sunt adaptate destinației și călătorului (caseta 13.16). Include evitarea înțepăturilor de insecte (folosind cel puțin 20% dietiltoluamidă (DEET)), protecție solară (cremă de protecție solară cu un factor de protecție solară (SPF) de cel puțin 15), igiena alimentelor și apei („Fierbeți, gătiți, curățați-l de coajă".

Cum să evaluați nevoile de sănătate ale călătorilor înainte de plecare*

Detalii personale, inclusiv experiența anterioară de călătorie

Datele călătoriei

Itinerarul și scopul călătoriei

Antecedente medicale personale, inclusiv sarcină, medicamente și alergii (de exemplu la ouă, vaccinuri, antibiotice)

Vaccinările anterioare

A urmat programul copilăriei? Difterie, tetanos, pertussis, poliomielita, N. meningitidis tip C, Haemophilus influenzae B (HiB)

Legat de călătorie? Tifoidă, febră galbenă, hepatită A, hepatită B, meningococ ACW135Y, rabie, encefalită B japoneză, encefalită transmisă de căpușe

• Profilaxia malariei: întrebările care influențează alegerea medicamentelor antimalarice sunt destinația, experiența anterioară cu antimalarice, antecedentele de epilepsie sau boli psihiatrice

*Informații suplimentare sunt disponibile la www fitfortravel.nhs.uk/

sau uitați-l!'), cum să răspundeți la diareea călătorilor (cereți sfatul medicului dacă are sânge sau durează mai mult de 48 de ore) și, dacă este cazul, sex în condiții de siguranță (folosirea prezervativelor).

Febră la călătorii recent la tropice

Prezentarea cu febră inexplicabilă este frecventă la călătorii care vizitează sau au călătorit recent în zone tropicale. Diagnosticele finale frecvente la astfel de pacienti sunt

malarie, febră tifoidă, hepatită virală și febră dengue. Călătorii în Africa de Vest pot avea febră hemoragică virală (VHF), cum ar fi febra Lassa, febra hemoragică Crimeea-Congo, Marburg și Ebola (vezi Caseta 13.39, p. 325). Cei din Asia de Sud-Est pot avea gripă aviară (H5N1), care necesită precauții speciale de izolare.

Evaluare clinică

Abordarea febrei inexplicabile este descrisă mai sus și întrebările cheie sunt enumerate în Caseta 13.17. Medicamentele achiziționate în unele țări pot avea o eficacitate redusă, de exemplu pentru profilaxia malariei. Consultați surse de încredere și actualizate despre rezistența la medicamentele antimalarice din țara vizitată. Vaccinările împotriva febrei galbene și a hepatitei A și B sunt suficient de eficiente pentru a exclude practic aceste infecții. Vaccinările împotriva tifoidă orală și injectabilă sunt eficiente în proporție de 70-90%.

Diagnosticul diferențial este ghidat de scenariul clinic, prezența unor expuneri specifice (caseta 13.18) și perioada de incubație (caseta 13.19). malaria Falciparum

tinde să se prezinte între 7 și 28 de zile după expunere într-o zonă endemică. Infecția cu VHF, dengue și rickettsia poate fi de obicei exclusă dacă au trecut mai mult de 21 de zile între părăsirea zonei și debutul bolii.

Examenul clinic este rezumat la pagina 294. O atenție deosebită trebuie acordată pielii, gâtului, ochilor, patului unghiilor, ganglionilor limfatici, abdomenului și inimii. Pacienții pot să nu fie conștienți de mușcături de căpușe sau escare (p. 350). Temperatura corpului trebuie măsurată de cel puțin două ori pe zi.

Investigatii si management

Investigațiile inițiale ar trebui să înceapă cu filme groase și subțiri de sânge pentru paraziții malariei, FBC, analize de urină și radiografie toracică, dacă este indicat. Caseta 13.20 enumeră diagnosticele și investigațiile de luat în considerare în febra acută inexplicabilă.

Managementul este îndreptat către cauza de bază. La pacienții cu suspiciune de VHF (p. 324), sunt implementate măsuri stricte de control al infecției cu izolare și îngrijire pe barieră pentru a preveni contactul cu fluidele corporale ale pacientului. Riscul de VHF ar trebui determinat utilizând factorii de risc epidemiologici și semnele clinice (Fig. 13.5) și gestionarea ulterioară întreprinsă așa cum este descris la pagina 324.

Diaree dobândită la tropice

Boala gastrointestinală este cea mai frecventă infecție în rândul vizitatorilor la tropice, cu Salmonella spp., Campylobacter spp. și Cryptosporidium spp. infectii raspandite la nivel mondial (Caseta 13.21). Tifoid, paratifoid, Shigella spp. și Entamoeba histolytica (amoebiaza) sunt de obicei întâlnite la vizitatorii subcontinentului indian sau ai Africii subsahariane și de sud.

Abordarea pacienților cu diaree acută este descrisă la pagina 306. Beneficiile tratării diareei călătorilor cu antimicrobiene sunt marginale (Caseta 13.22). Diagnosticul diferențial al diareei care persistă mai mult de 14 zile este larg (Casa 22.21, p. 857). Ar trebui luate în considerare cauzele parazitare și bacteriene, malabsorbția tropicală, boala inflamatorie intestinală și neoplazia. Caseta 13.23 enumeră cauzele întâlnite în special la vizitatorii la tropice. Examenul ar trebui să includă teste pentru cauzele parazitare ale diareei cronice,

sau malarie

PCR negativ

Fig. 13.5 Abordarea pacientului cu suspiciune de febră hemoragică virală (VHF). Vezi pagina 324. „Factori de risc epidemiologici: starea cu un individ febril, îngrijirea unei persoane bolnave sau contactul cu fluidele corporale dintr-un caz suspectat de VHF uman sau animal. (PCR = reacție în lanț a polimerazei)

Cele mai frecvente cauze ale diareei călătorilor

Salmonella spp.

Plesiomonas shigelloides

Non-holeric Vibrio spp.

Aeromonas spp.

EBM 13.22 Antimicrobiene în diareea călătorilor

„Antimicrobienele reduc durata diareei acute fără sânge”.

• de Bruyn G, et al. Tratament cu antibiotice pentru diareea călătorilor. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2000, numărul 3. Art. nu. CD002242.

de exemplu, examinarea scaunului și aspiratele duodenale pentru ovule și paraziți și investigație serologică.

Tropical sprue este un sindrom de malabsorbție (p. 882) fără etiologie definită. A fost de obicei asociată cu o perioadă lungă de rezidență la tropice sau cu călătoriile pe uscat, dar acum este rar întâlnită. Infecția cu Giardia lamblia poate evolua către un sindrom de malabsorbție care imită sprue tropicale. Dacă nu se găsește o cauză, tratamentul empiric pentru infecția cu Giardia lamblia cu metronidazol este adesea util.

HIV-1 a devenit acum o cauză majoră a diareei cronice. Acest lucru se poate datora enteropatiei HIV sau infecției cu agenți precum Cryptosporidium spp., Isospora belli sau microsporidia (p. 399). Cu toate acestea, multe alte cauze ale diareei cronice asociate cu SIDA observate în lumea dezvoltată sunt mai puțin frecvente în mediile tropicale, de exemplu, infecțiile cu CMV sau complexul diseminat cu Mycobacterium avium.

Eozinofilie dobândită la tropice

Eozinofilia apare într-o varietate de afecțiuni hematologice, alergice și inflamatorii discutate la p. 1004. Poate apărea și în infecția cu HIV-1 și virusul limfotropic cu celule T umane (HTLV)-1. Cu toate acestea, eozinofilele sunt importante în răspunsul imun la infecțiile parazitare, în special cele care implică paraziți cu o fază de migrare a țesuturilor. În contextul călătoriei sau al șederii la tropice, un pacient cu un număr de eozinofile mai mare de 0,4 x 109/L ar trebui investigat atât pentru cauze non-parazitare (Casa 24.9, p. 1004) cât și pentru cauze parazitare (Casa 13.24).

Răspunsul la infecțiile cu paraziți este adesea diferit atunci când sunt comparați călătorii și rezidenții din zonele endemice. Călătorii au adesea infecții recente și ușoare asociate cu eozinofilie. Locuitorii sunt adesea infectați de mult timp, au dovezi de patologie cronică și nu mai au eozinofilie.

Evaluare clinică

Un istoric de călătorie în zone endemice cunoscute pentru schistosomiază, oncocercoză și filariaze va indica cauzele posibile. Evaluarea ar trebui să stabilească cât timp au petrecut pacienții în zonele endemice, iar istoricul ar trebui să abordeze toate elementele din Caseta 13.17.

Semnele sau simptomele fizice care sugerează o cauză parazitară a eozinofiliei includ erupții cutanate tranzitorii (schistosomiază sau strongiloidiază), febră (sindrom Katayama - p. 377), prurit (oncocercoză) sau umflături subcutanate migratoare (loiază, gnathostomiază). Paragonimiaza poate da naștere la hemoptizie iar faza migratoare a nematozilor intestinali sau filariaza limfatică poate provoca tuse, respirație șuierătoare și infiltrate pulmonare tranzitorii. Schistosomiaza induce simptome respiratorii tranzitorii cu

infiltrate în stadiile acute și, atunci când ouăle ajung în vascularizația pulmonară în infecția cronică, poate duce la dificultăți de respirație cu caracteristici de insuficiență cardiacă dreaptă din cauza hipertensiunii pulmonare. Febra si hepatosplenomegalia sunt observate in schistosomiaza, infectia cu Fasciola hepatica si

toxocarioza (larva migrans viscerală). Viermii intestinali, cum ar fi Ascaris lumbricoides și Strongyloides stercoralis, pot provoca simptome abdominale, inclusiv obstrucție intestinală și diaree. În cazul infestării puternice cu Ascaris, aceasta se poate datora malabsorbției grăsimilor și pot exista deficite nutriționale asociate. Schistosoma haematobium poate provoca hematurie sau hematospermie. Toxocara spp. poate da naştere la leziuni coroidale cu defecte de câmp vizual. Angiostrongylus cantonensis și gnatostomiaza induc meningita eozinofilă, iar sindromul de hiperinfecție cauzat de Strongyloides stercoralis la gazdele imunocompromise induce meningita datorată bacteriilor Gram-negative. Miozita este o caracteristică a trichinelozei și cisticercozei, în timp ce edemul periorbitar se găsește în trichineloză.

Investigatii

Diagnosticul unei infestări parazitare necesită vizualizarea directă a viermilor adulți, a larvelor sau a ovulelor. Detectarea anticorpilor serici poate să nu facă distincția între infecția activă și cea anterioară și este adesea inutilă la cei născuți în zone endemice. Investigațiile radiologice pot furniza dovezi circumstanțiale ale infestării paraziților. Caseta 13.25 descrie investigațiile inițiale pentru eozinofilie.

management

Un diagnostic specific ghidează terapia. În absența unui diagnostic specific, mulți clinicieni vor da un curs empiric de praziquantel dacă individul a fost expus potențial la schistosomiază sau cu albendazol/ivermectină dacă strongiloidiaza sau nematozii intestinali sunt cauze probabile.

13.25 Investigarea inițială a eozinofiliei

Afecțiuni ale pielii dobândite la tropice

Studiile comunitare din zonele tropicale arată în mod constant că infecțiile cutanate (bacteriene și fungice), scabia și eczemele sunt cele mai frecvente probleme ale pielii (caseta 13.26). Scabia și eczema sunt discutate la paginile 1280 și 1283. Leishmanioza și oncocercoza cutanată au distribuții geografice definite (p. 365 și 374). La călători, sunt frecvente mușcăturile de insecte infectate secundar, pioderma, larva migrans cutanată și dermatita nespecifică.

13.26 Erupții cutanate la călători/rezidenți tropicali

Febre hemoragice virale

Febra galbena

Sepsisul meningococic

Leptospiroza

Febre pete rickettsiale Malaria

Lepră

Cromoblastomicoza Ciuperci dimorfe Tripanosomiaza Oncocercoza

Miazis (larve de Tumbu sau botfly)

Tungiasis (Tunga penetrans)

Erupție veziculoasă

Variola maimuță

Înțepături de insecte

Variola rickettsiala

Erupție cutanată urticariană

Febra Katayama (schistosomiaza)

Toxocara spp.

Strongyloides stercoralis

Fascioliaza

Erupție cutanată liniară migratoare

• Larva migrans cutanată (viermi câini)

Strongyloides stercoralis

Ulcere

leishmanioza

Mycobacterium ulcerans

(ulcer Buruli)

Dracunculoza

Antrax

Escara rickettsiala

Papule/noduli migratori

Loa loa

Gnathosomiasis

Schistosomiaza

13

Ulcer tropical (Fusobacterium ulcerans și Treponema vincentii) Ectima (stafilococi, streptococi)

Piele îngroșată

• Micetom (ciuperci/Nocardia spp.)

Elefantiaza (filarioza)

o

13.27 Probleme cheie în bolile infecțioase în adolescență

Fig. 13.6 Exemple de leziuni cutanate la pacienţii cu febră la tropice. [A] Nodul subcutanat din cauza infecției cu botfly. B] Larvă în curs de dezvoltare după tratamentul cu vaselină. C] Eschara tifosului de tufă. D] Febra mușcăturii de șobolan.

Sindroame infecțioase comune: includ infecțioase

mononucleoză, faringită bacteriană, tuse convulsivă, pneumonie, infecții stafilococice ale pielii și țesuturilor moi, infecții ale tractului urinar, gastroenterită acută.

Infecții care pun viața în pericol: includ meningita meningococică și sepsisul bacterian.

Infecții cu transmitere sexuală: includ HIV-1, virusul hepatitei B și chlamydia. Acestea pot reflecta fie activitate sexuală voluntară, fie constrângere/abuz sexual.

În timpul investigației leziunilor cutanate, ar trebui să se facă anchetă cu privire la locuire, activitățile întreprinse și regiunile vizitate (vezi Caseta 13.17). Exemple de leziuni cutanate în bolile tropicale sunt prezentate în Figura 13.6.

Biopsiile cutanate sunt utile în diagnosticarea etiologiei. Cultura materialului de biopsie poate fi necesară pentru a diagnostica infecțiile bacteriene, fungice, parazitare și micobacteriene.

Infecții în adolescență

Infecțiile legate de călătorie: diareea, malaria etc. sunt relativ frecvente.

Infecții în grupurile susceptibile: pacienții cu fibroză chistică, imunodeficiență congenitală, leucemie acută și alte afecțiuni maligne ale adolescenților sunt vulnerabili la grupuri specifice de infecții.

Infecții care necesită utilizare prelungită de antimicrobiene: aderarea la terapia cronică este o provocare, atât pentru tratamente orale (antituberculoase sau antiretrovirale) cât și sistemice (osteomielita, artrită septică sau infecții postoperatorii). Terapia antimicrobiană în ambulatoriu este de preferat pentru a minimiza spitalizarea.

Vaccinarea: trebuie asigurată implicarea în programele de vaccinare specifice vârstei, de exemplu pentru papilomavirusul uman.

Reducerea riscurilor: educația referitoare la sănătatea sexuală și consumul de alcool și droguri recreative este importantă.

Probleme speciale de relevanță la pacienții adolescenți sunt prezentate în Caseta 13.27.

Infecții în sarcină

Caseta 13.28 prezintă unele dintre infecțiile întâlnite în timpul sarcinii.

13

13.28 Infecții în timpul sarcinii

INFECȚII VIRALE

Infecții virale sistemice cu exantem

Exantemele copilăriei se caracterizează prin febră și erupții cutanate pe scară largă. Anticorpul matern oferă protecție în primele 6-12 luni de viață, iar infecția apare ulterior. Programele cuprinzătoare de imunizare au redus dramatic numărul de infecții pediatrice, dar absorbția incompletă duce la infecții mai târziu în viață.

Pojar

OMS și-a stabilit obiectivul de eradicare a rujeolei la nivel global folosind vaccinul viu atenuat. Cu toate acestea, vaccinarea a peste 95% din populație este necesară pentru a preveni focarele. Boala naturală produce imunitate pe tot parcursul vieții.

Caracteristici clinice

Infecția se face prin picături respiratorii cu o perioadă de incubație de 6-19 zile. Apare o boală prodromală, cu 1-3 zile înainte de erupție cutanată, cu simptome respiratorii superioare, conjunctivită și prezența petelor patognomonice Koplik, mici pete albe înconjurate de eritem pe mucoasa bucală (Fig. 13.7A). Pe măsură ce se dezvoltă anticorpul natural, apare erupția maculopapulară care se extinde de la față la extremități (Fig. 13.7B). Limfadenopatia generalizată și diareea sunt frecvente. Complicațiile sunt mai frecvente la copiii mai mari și la adulți și includ otita medie, pneumonia bacteriană, hepatita tranzitorie și encefalita clinică (aproximativ 0,1% din cazuri). O complicație tardivă rară este panencefalita sclerozantă subacută (SSPE), care apare până la 7 ani după infecție. Diagnosticul este clinic (deși acest lucru a devenit nesigur în zonele în care rujeola nu mai este obișnuită) și prin detectarea anticorpilor (IgM seric, seroconversie sau IgM salivare).

Rujeola este o boală gravă a persoanelor subnutrite, cu deficit de vitamine sau imunocompromiși, la care poate lipsi erupția cutanată tipică și poate apărea infecția persistentă cu o pneumonită cu celule gigantice sau encefalită. În infecția cu tuberculoză, rujeola suprimă imunitatea mediată de celule și poate exacerba boala; din acest motiv, vaccinarea împotriva rujeolei trebuie amânată până după începerea tratamentului antituberculos. Rujeola nu provoacă malformații congenitale, dar poate fi mai gravă la femeile însărcinate.

Grupurile de mortalitate la extremele de vârstă, în medie 1: 1000 în țările dezvoltate și până la 1: 4 în țările în curs de dezvoltare. Moartea rezultă de obicei dintr-o suprainfecție

bacteriană, care apare ca o complicație a rujeolei, cel mai adesea pneumonie, boală diareică sau noma/cancrum oris, o stomatită gangrenoasă. Moartea poate rezulta și din complicațiile encefalitei rujeolei.

Management si prevenire

Imunoglobulina normală atenuează boala la imunodeprimate (indiferent de starea de vaccinare) și la gravidele neimune, dar trebuie administrată în decurs de 6 zile de la expunere. Vaccinarea poate fi utilizată în focare, iar vitamina A poate îmbunătăți rezultatul bolilor necomplicate. Terapia cu antibiotice este rezervată complicațiilor bacteriene. Toți copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și 15 luni ar trebui să primească vaccinarea împotriva rujeolei (sub formă combinată împotriva rujeolei, oreionului și rubeolei (MMR), un vaccin viu atenuat) și o doză suplimentară MMR la vârsta de 4 ani.

Rubeola (rujeola germană)

Rubeola provoacă exantem la cei neimunizați.

Caracteristici clinice

Rubeola se răspândește prin picături respiratorii, cu infecțiozitate de la până la 10 zile înainte până la 2 săptămâni după debutul erupției cutanate. Perioada de incubație este de 15-20 de zile. În copilărie, cele mai multe cazuri sunt subclinice, deși caracteristicile clinice pot include febră, erupții cutanate maculopapulare care se răspândesc de pe față și limfadenopatie. Complicațiile sunt rare, dar includ trombocitopenia și hepatita. Ocazional sunt raportate encefalită și hemoragie. La adulți, artrita care implică mâini sau genunchi este relativ frecventă, în special la femei.

Dacă infecția transplacentară are loc în primul trimestru sau mai târziu, este probabilă persistența virusului și poate rezulta o boală congenitală severă (Caseta 13.29). Chiar dacă este normal la naștere, sugarul are o incidență crescută a altor boli care se dezvoltă ulterior, de exemplu diabetul zaharat.

Diagnostic

Confirmarea de laborator a rubeolei este necesară dacă a existat contact cu o femeie însărcinată. Acest lucru se realizează fie prin detectarea rubeolei IgM în ser, fie prin seroconversie IgG. La gravida expusă, absența IgG specifice rubeolei confirmă potențialul de infecție congenitală.

Prevenirea

Toți copiii ar trebui să fie imunizați cu MMR, ca mai sus pentru rujeolă. Având în vedere riscurile sindromului rubeolic congenital, toate femeile de vârstă fertilă ar trebui, de asemenea, să fie testate pentru rubeolă și vaccinate dacă sunt seronegative.

Parvovirusul B19

Parvovirusul B19 provoacă exantem și alte sindroame clinice. Aproximativ 50% dintre copii și 60-90% dintre adulți sunt seropozitivi. Majoritatea infecțiilor sunt răspândite pe cale respiratorie, deși răspândirea prin sânge contaminat este posibilă. Virusul are tropism special pentru precursorii celulelor roșii.

Caracteristici clinice

Multe infecții sunt subclinice. Manifestările clinice rezultă după o perioadă de incubație de 14-21 de zile (caseta 13.30). Exantemul clasic (eritem infecțios) este precedat de febră prodromală și simptome corizale. O erupție cu „obraz palmuit" este caracteristică, dar erupția cutanată este foarte variabilă (Fig. 13.8). La adulți, poliartropatia este frecventă. Persoanele infectate au un bloc tranzitoriu al eritropoiezei pentru câteva zile, ceea ce nu are nicio consecință clinică, cu excepția persoanelor cu turnover crescut de celule roșii din cauza hemoglobinopatiei sau anemiei hemolitice. Acești indivizi dezvoltă o anemie acută care poate fi severă (criză aplastică tranzitorie; p. 1032). Eritropoieza se reface de obicei spontan după 10-14 zile. Persoane imunodeprimate,

A cincea boală (eritem infecțios)

Copii mici Trei stadii clinice: o „palmată

aspectul obrazului, urmat de o erupție maculopapulară care progresează până la o erupție reticulata pe corp și membre, apoi o etapă finală de rezoluție. Adesea copilul este destul de bine pe tot parcursul

Sindromul mănușilor și șosetelor

Adulti tineri Febra si o eruptie purpurica acral

cu o margine clară la încheieturi și glezne. Apare și afectarea mucoasei

Artropatii

Adulți și ocazional articulație mică simetrică

la copii . La copii tinde

să implice articulațiile mai mari într-o distribuție asimetrică

anemie ușoară; la un individ cu o anomalie hematologică subiacentă poate precipita criza aplastică tranzitorie sau la cei imunocompromiși o aplazie pură a celulelor roșii mai susținută, dar adesea mai ușoară

Infecția maternă asimptomatică sau simptomatică poate provoca anemie fetală cu o criză aplastică, ducând la hidrops fetal non-imun și avort spontan

Fig. 13.8 Sindromul obrazului plesnit. Erupția facială tipică a infecției cu parvovirus B19.

inclusiv cei cu imunodeficiență congenitală sau SIDA, pot dezvolta un bloc mai susținut în eritropoieză ca răspuns la viremia cronică care rezultă din incapacitatea lor de a curăța infecția. Infecția în primele două trimestre de sarcină poate duce la infecție intrauterină și poate avea impact asupra măduvei osoase fetale; provoacă 10-15% din hidrops fetalis non-imun (care nu sunt legat de Rhesus), o complicație rară a sarcinii.

Diagnostic

IgM la parvovirusul B19 sugerează o infecție recentă, dar poate persista luni de zile și apar fals pozitive. Seroconversia la pozitivitatea IgG confirmă infecția, dar izolat o IgG pozitivă este de mică utilitate pentru diagnostic. Detectarea ADN-ului parvovirusului B19 în sânge este deosebit de utilă la pacienții imunocompromiși. Pronormoblastele gigantice sau hemofagocitoza pot fi demonstrate în măduva osoasă.

management

Infecția este de obicei autolimitată. Poate fi necesară ameliorarea simptomatică a simptomelor artritice. Anemia severă necesită transfuzii. Viremia persistentă la gazdele imunodeprimate poate necesita terapie cu imunoglobuline pentru a elimina virusul.

Femeile însărcinate trebuie să evite contactul cu cazurile de infecție cu parvovirus B19; dacă sunt expuși, trebuie efectuată serologie pentru a stabili dacă nu sunt imuni.

Profilaxia pasivă cu imunoglobulină normală a fost sugerată pentru gravidele neimune expuse la infecții, dar există date limitate care să susțină această recomandare. Sarcina trebuie monitorizată îndeaproape prin scanare cu ultrasunete, astfel încât hidropsul fetal să poată fi tratat prin transfuzie fetală.

Herpesvirusul uman 6 și 7

Herpesvirusul uman 6 (HHV-6) este un virus limfotrop care provoacă un exantem viral în copilărie (exantem subitum), cazuri rare de sindrom asemănător mononucleozei infecțioase și infecție la gazda imunocompromisă. Infecția este aproape universală, aproximativ 95% dintre copii dobândind acest virus până la vârsta de 2 ani. Transmiterea se face prin saliva.

HHV-7 este foarte strâns legat de HHV-6 și se crede că este responsabil pentru o parte din cazurile de exantem subitum. Ca și HHV-6, HHV-7 provoacă o infecție aproape universală în copilărie, cu infecție latentă ulterioară și infecție ocazională la gazda imunocompromisă.

Caracteristici clinice

Exantem subitum este cunoscut și sub numele de roseola infantum sau a șasea boală (caseta 13.31). O febră mare este urmată de o erupție maculopapulară pe măsură ce febra se rezolvă. Febră și/sau convulsii febrile pot apărea, de asemenea, fără erupție cutanată. Rareori, copiii mai mari sau adulții pot dezvolta o boală infecțioasă asemănătoare mononucleozei, hepatită sau erupție cutanată. La cei imunodeprimați, infecția este rară, dar poate provoca febră, erupții cutanate, hepatită, pneumonită, citopenie sau encefalită.

Diagnostic și management

Exanthem subitum este de obicei un diagnostic clinic, dar poate fi confirmat prin detectarea anticorpilor și/sau ADN-ului. Boala se autolimitează. Tratamentul cu ganciclovir sau foscarnet este utilizat la gazdele imunodeprimate infectate cu HHV-6.

Varicela (varicela)

Virusul varicelei zoster (VZV) este un virus dermotrop și neurotrop care produce infecție primară, de obicei în copilărie, care se poate reactiva mai târziu în viață. VZV este răspândit prin aerosoli și contact direct. Este foarte

infecțioasă pentru persoanele neimune. Boala la copii este de obicei bine tolerată. Manifestările sunt mai severe la adulți, la femeile însărcinate și la cei imunocompromiși.

Caracteristici clinice

Perioada de incubație este de 11-20 de zile, după care începe o erupție veziculoasă (Fig. 13.9), adesea pe suprafețele mucoasei mai întâi, urmată de diseminare rapidă în distribuție centripetă (cea mai densă pe trunchi și rară pe membre). Apar leziuni noi la fiecare 2-4 zile și fiecare cultură este asociată cu febră. Erupția progresează de la mici macule roz la vezicule și pustule în 24 de ore. Infectivitate durează până la 4 zile (dar, de obicei, 48 de ore) înainte de apariția leziunilor până când ultimele vezicule se formează crusta. Din cauza mâncărimii intense, infecția bacteriană secundară de la zgâriere este cea mai frecventă complicație a varicelei primare. Ataxia cerebeloasă autolimitată și encefalita sunt complicații rare.

Adulții, femeile însărcinate și persoanele imunodeprimate prezintă un risc crescut de afectare viscerală, care se prezintă sub formă de pneumonită, hepatită sau encefalită. Pneumonita poate fi fatală și este mai probabil să apară la fumători. Infecția maternă la începutul sarcinii implică un risc de 3% de leziuni neonatale cu anomalii de dezvoltare ale ochilor, ale SNC și ale membrelor. Varicela în 5 zile de la naștere duce la varicele neonatale severe, cu afectare viscerală și hemoragie.

Diagnostic

Diagnosticul este în primul rând clinic, prin recunoașterea erupției cutanate. Dacă este necesar, acest lucru poate fi confirmat prin detectarea antigenului (imunofluorescență directă) sau ADN (PCR) al lichidului vezicular aspirat. Serologia este utilizată pentru a identifica persoanele seronegative cu risc de infecție.

Management si prevenire

Beneficiile antiviralelor pentru infecția primară necomplicată cu VZV la copii sunt marginale și tratamentul nu este necesar (Caseta 13.32). Antiviralele sunt, totuși, utilizate pentru varicela necomplicată atunci când pacientul se prezintă în 24-48 de ore de la debutul veziculelor, la toți pacienții cu complicații și la cei care sunt imunocompromiși, inclusiv femeile însărcinate, indiferent de durata veziculelor (Caseta 13.33). Boala mai severă, în special la gazdele imunocompromise, necesită terapie parenterală inițială. Pacienții imunocompromiși pot avea excreție virală prelungită și pot necesita tratament prelungit până când toate leziunile se depășesc.

EBM 13.32 Aciclovir pentru varicela/zona zoster

„Aciclovirul scurtează simptomele varicelei cu o medie de 1 zi. În zona zoster, aciclovirul reduce durerea cu 10 zile și riscul de nevralgie post-herpetică cu 8%. Aciclovirul este, prin urmare, rentabil în zona zoster, dar nu în varicela.

Stare de boală

Opțiuni de tratament

Imunoglobulina umană VZ (VZIG) este utilizată pentru a atenua infecția la persoanele care au avut un contact semnificativ cu VZV, sunt susceptibile la infecție (adică nu au antecedente de varicelă sau zona zoster și sunt seronegative pentru VZV IgG) și prezintă risc de boală severă (de exemplu, imunocompromiși, tratați cu steroizi sau gravide)

13.34 Indicații pentru imunoglobulina varicela zoster (VZIG) la adulți

Un adult trebuie să îndeplinească toate cele trei dintre următoarele condiții:

Contact semnificativ

Contactul cu varicela (oricând de la 48 de ore înainte de erupție cutanată până la formarea crustei leziunilor) sau zoster (expus, diseminat sau, cu contacte imunodeprimate, zoster localizat; între dezvoltarea erupției cutanate și până la formarea crustei) definit ca:

Contact prelungit cu gospodăria, împărțirea unei camere timp de > 15 minute sau contact față în față (inclusiv contact direct cu leziuni zoster)

Contactul spitalului cu varicela la alt pacient, asistent medical sau vizitator

Contact intim (de exemplu, atingere) cu o persoană cu leziuni de zona zoster

Nou-născut a cărui mamă dezvoltă varicela nu mai mult de

5 zile înainte de livrare sau 2 zile după livrare

Contact susceptibil

Persoană fără antecedente de varicela, în mod ideal confirmată printr-un test negativ pentru IgG VZV

Predispoziție la varicela severă

Imunocompromisă din cauza bolii (de exemplu, leucemie acută, HIV, altă imunodeficiență primară sau secundară)

Imunodeprimat din punct de vedere medical (de exemplu, în urma transplantului de organe solide; chimioterapie sau radioterapie citotoxică actuală sau recentă (< 6 luni); corticosteroizi în doze mari actuale sau recente (< 3 luni; transplant de celule stem hematopoietice)

Insarcinata (in orice stadiu)

Sugari: nou-născut a cărui mamă a avut varicela ca mai sus; prematuri < 28 saptamani

(Casa 13.34). În mod ideal, VZIG ar trebui administrat în decurs de 7 zile de la expunere, dar poate atenua boala chiar dacă este administrat până la 10 zile după aceea. Contactele susceptibile care dezvoltă varicela severă după administrarea VZIG trebuie tratate cu aciclovir.

Un vaccin viu, atenuat VZV este disponibil și este utilizat de rutină în SUA și în alte țări, dar în Marea Britanie utilizarea sa a fost limitată la lucrătorii din domeniul sănătății non-imuni și la persoanele de contact casnice ale persoanelor imunodeprimate. Copiii primesc o doză după vârsta de 1 an și o a doua doză la vârsta de 4-6 ani; adulții seronegativi primesc două doze la interval de cel puțin 1 lună. Vaccinul poate fi utilizat, de asemenea, înainte de imunosupresia iatrogenă planificată, de exemplu înainte de transplant.

zona zoster (herpes zoster)

După infecția inițială, VZV persistă în formă latentă în ganglionul rădăcinii dorsale a nervilor senzoriali și se poate reactiva mai târziu în viață.

Caracteristici clinice

Disconfortul de arsură apare în dermatomul afectat, unde apar vezicule discrete 3-4 zile mai târziu. Aceasta este asociată cu o viremie scurtă, care poate produce leziuni satelit de „varicela" la distanță. Ocazional, parestezia apare fără erupție cutanată ("zoster sine herpete"). Boala severă, o durată prelungită a erupției cutanate, implicarea dermatomală multiplă sau recurența sugerează o deficiență imunitară care stă la baza, inclusiv HIV. Varicela se poate contracta dintr-un caz de zona zoster, dar nu invers.

Deși dermatoamele toracice sunt cel mai frecvent implicate (Fig. 13.9B), diviziunea oftalmică a nervului trigemen este, de asemenea, frecvent afectată; veziculele pot apărea pe cornee și pot duce la ulcerații. Această afecțiune poate duce la orbire și este necesară revizuirea oftalmologică urgentă. Afectarea ganglionului geniculat determină sindromul Ramsay Hunt de paralizie facială, pierderea ipsilaterală a gustului și ulcerație bucală, plus o erupție cutanată în canalul auditiv extern. Acest lucru poate fi confundat cu paralizia lui Bell (p. 1163). Disfuncția intestinului și a vezicii urinare apar cu implicarea rădăcinii nervoase sacrale. Virusul provoacă ocazional paralizie a nervilor cranieni, mielită sau encefalită. Angiita cerebrală granulomatoasă este o complicație cerebrovasculară care duce la un sindrom asemănător accidentului vascular cerebral în asociere cu zona zoster, în special în distribuție oftalmică.

Nevralgia post-herpetică determină persistența supărătoare a durerii timp de 1-6 luni sau mai mult, după vindecarea erupției cutanate. Este mai frecventă la vârsta înaintată.

management

S-a demonstrat că terapia precoce cu aciclovir sau agenți înrudiți reduce atât durerea cu debut precoce, cât și cu debut tardiv, în special la pacienții cu vârsta peste 65 de ani (vezi Caseta 13.32). Nevralgia postherpetică necesită analgezie agresivă, împreună cu agenți precum amitriptilina 25-100 mg pe zi sau gabapentina (începând cu 300 mg pe zi și crescând lent până la 300 mg de două ori pe zi sau mai mult). Crema cu capsaicina (0,075%) poate fi de ajutor. Deși sunt controversate, nu s-a demonstrat că corticosteroizii reduc nevralgia post-herpetică până în prezent.

Exanteme enterovirale

Infecțiile cu Coxsackie sau cu echovirus pot duce la o erupție maculopapulară sau o erupție cutanată asemănătoare rozolei care apare după scăderea febrei. Infecțiile enterovirale sunt discutate în continuare la infecțiile virale ale pielii (vezi mai jos).

Infecții virale sistemice fără exantem

Alte infecții virale sistemice prezintă alte caracteristici decât o erupție cutanată care sugerează exantem. Erupțiile cutanate pot apărea în aceste condiții, dar diferă de cele observate în exanteme sau nu sunt caracteristica principală de prezentare.

Oreion

Oreionul este o infecție virală sistemică caracterizată prin umflarea glandelor parotide. Infecția este endemică la nivel mondial și atinge vârful la vârsta de 5-9 ani. Vaccinarea a redus incidența la copii, dar acoperirea incompletă și scăderea imunității în timp au dus la focare la adulții tineri. Infecția este răspândită prin picături respiratorii.

Caracteristici clinice

Perioada medie de incubație este de 19 zile, cu un interval de 15-24 de zile. Mărirea parotidiană sensibilă clasică, care este bilaterală în 75%, urmează un prodrom de pirexie și cefalee (Fig. 13.10). Meningita complică până la 10% din cazuri. LCR dezvăluie o pleocitoză limfocitară sau, mai rar, neutrofile. Complicațiile rare includ encefalita, pierderea tranzitorie a auzului,

labirintită, anomalii electrocardiografice, pancreatită și artrită.

Aproximativ 25% dintre bărbații post-pubertali cu oreion dezvoltă epididimo-orhită, dar, deși apare atrofia testiculară, sterilitatea este puțin probabilă. Ooforita este mai puțin frecventă. Avortul poate apărea dacă infecția are loc în primul trimestru de sarcină. Pot apărea complicații în absența parotitei.

Diagnostic

Diagnosticul este de obicei clinic. În prezentările atipice fără parotită, serologia pentru seroconversia IgM sau IgG specifice oreionului (creștere de patru ori a titrului IgG convalescent) confirmă diagnosticul. Virusul poate fi, de asemenea, cultivat din urină în prima săptămână de infecție sau detectat prin PCR în urină, salivă sau LCR.

Management si prevenire

Tratamentul este cu analgezie. Nu există dovezi că corticosteroizii sunt de valoare pentru orhită. Vaccinul pentru oreion este una dintre componentele vaccinului MMR combinat.

Gripa

Gripa este o infecție virală sistemică acută care afectează în primul rând tractul respirator; poartă o mortalitate semnificativă. Este cauzată de virusul gripal A sau, într-o formă mai ușoară, virusul gripal B. Infecția este sezonieră, iar variația glicoproteinelor hemaglutinină (H) și neuraminidază (N) de la suprafața virusului duce la boli de intensitate variabilă în fiecare an. Modificările minore ale hemaglutininei sunt cunoscute ca „derive genetică”, în timp ce o schimbare a antigenului hemaglutinină sau neuraminidază este denumită „schimbare genetică”. Nomenclatura tulpinilor de gripă se bazează pe aceste glicoproteine, de exemplu H1N1, H3N2 etc. Schimbarea genetică are ca rezultat circulația unei noi tulpini de gripă într-o comunitate la care puțini oameni sunt imuni, potențial declanșând o epidemie sau o pandemie de gripă în care există o rată mare de atac și poate exista o severitate crescută a bolii.

Caracteristici clinice

După o perioadă de incubație de 1-3 zile, boala necomplicată duce la febră, stare de rău și tuse. Poate apărea pneumonie virală, deși complicații pulmonare

se datorează cel mai adesea suprainfectiei cu Strep. pneumoniae, Staph. aureus sau alte bacterii. Manifestările extrapulmonare rare includ miozita, miocardita, pericardita și complicațiile neurologice (sindromul Reye la copii, encefalita sau mielita transversală). Mortalitatea este cea mai mare la persoanele în vârstă, la cei cu comorbidități medicale și la femeile însărcinate. Recent, polimorfismele din gena care codifică o proteină antivirală, proteina transmembranară indusă de interferon 3 (IFITM3), au fost asociate cu o gripă mai severă.

Diagnostic

Infecția acută este diagnosticată prin detectarea antigenului viral sau a ARN într-o probă nazofaringiană. Boala poate fi, de asemenea, diagnosticată retrospectiv prin serologie.

Management si prevenire

Managementul implică identificarea microbiologică precoce a cazurilor și un bun control al infecțiilor, cu accent pe igiena mâinilor și prevenirea diseminarii infecției prin tuse și strănut. Administrarea de inhibitor de neuraminidază, oseltamivir oral (75 mg de două ori pe zi) sau zanamivir inhalat (10 mg de două ori pe zi) timp de 5 zile, poate reduce severitatea simptomelor dacă este începută în decurs de 48 de ore de la debutul simptomelor (sau eventual mai târziu la persoanele imunodeprimate). Acești agenți au înlocuit utilizarea de rutină a amantadinei și rimantadinei. Medicamentele antivirale pot fi, de asemenea, utilizate ca profilaxie la persoanele cu risc ridicat în timpul sezonului „gripal". Rezistența poate apărea la toți acești agenți și, prin urmare, ar trebui urmate sfaturile locale actualizate.

Prevenirea se bazează pe vaccinarea sezonieră a vârstnicilor și a persoanelor cu boli medicale cronice, care îi expun la un risc crescut de complicații ale gripei, cum ar fi bolile cardiopulmonare cronice sau compromisul imunitar, precum și pe lucrătorii lor din domeniul sănătății. Compoziția vaccinului se modifică în fiecare an pentru a acoperi tulpinile sezoniere „prevăzute", dar vaccinarea poate eșua atunci când apare o nouă tulpină pandemică.

Gripa aviara

Gripa aviară este cauzată de transmiterea virusului gripal aviar A la om. Virusurile aviare, cum ar fi H5N1, posedă antigene hemaglutininice alternative la tulpinile de gripă sezonieră. Majoritatea cazurilor au avut contact cu păsări de curte bolnave, predominant în Asia de Sud-Est, iar răspândirea de la persoană la persoană a fost limitată până în prezent. Infecțiile cu virusurile H5N1 au fost severe, cu caracteristici enterice și insuficiență respiratorie. Tratamentul depinde de tiparul de rezistență, dar adesea implică oseltamivir. Vaccinarea

împotriva „gripei” sezoniere nu protejează în mod adecvat împotriva gripei aviare. Există îngrijorarea că adaptarea unei tulpini aviare pentru a permite transmiterea eficientă de la persoană la persoană ar putea duce la o pandemie globală de gripă care pune viața în pericol.

Gripa porcină

Cazurile ocazionale de gripă sunt transmise de la porci la om. La porci poate apărea reasortimentul tulpinilor de gripă porcină, aviară și umană. Uneori, acest lucru poate duce la un focar de „gripă” porcină la om, așa cum a avut loc în 2009, când un focar de gripă H1N1 s-a răspândit în întreaga lume din Mexic.

Mononucleoza infecțioasă și virusul Epstein-Barr

Mononucleoza infecțioasă (IM) este un sindrom clinic caracterizat prin faringită, limfadenopatie cervicală, febră și limfocitoză. Cel mai adesea este cauzată de virusul Epstein-Barr (EBV), dar alte infecții pot produce un sindrom clinic similar (caseta 13.35).

EBV este un virus gamma herpes. În țările în curs de dezvoltare, infecția subclinică în copilărie este practic universală. În țările dezvoltate, infecția primară poate fi amânată până la adolescență sau la începutul vieții adulte. În aceste circumstanțe, aproximativ 50% dintre infecții au ca rezultat IM tipică. Virusul este de obicei dobândit din excretorii asimptomatici prin saliva, fie prin infecția cu picături sau contaminarea mediului în copilărie, fie prin săruturi în rândul adolescenților și adulților. EBV nu este foarte contagioasă și izolarea cazurilor nu este necesară.

Caracteristici clinice

Infecția cu EBV are o perioadă de incubație prelungită și nedeterminată, urmată în unele cazuri de un prodrom de febră, cefalee și stare de rău. Acesta este succedat de IM cu faringită severă, care poate include exsudate amigdaliane și limfadenopatie cervicală anterioară și posterioară nesensibilă. Pot apărea peteșii palatale, edem periorbitar, splenomegalie, limfadenopatii inghinale sau axilare și erupții cutanate maculare, petechiale sau eritem multiforme. În cele mai multe cazuri, febra se rezolvă în 2 săptămâni, iar oboseala și alte anomalii se ameliorează în câteva săptămâni. Complicațiile sunt enumerate în Caseta 13.36. Moartea este rară, dar poate apărea din cauza obstrucției respiratorii, hemoragiei din ruptura splenice sau trombocitopenie sau encefalită.

Diagnosticul infecției cu EBV în afara vârstei obișnuite în adolescență și vârsta adultă tânără este mai dificil. La copiii sub 10 ani boala este ușoară și de scurtă durată, dar la adulții peste 30 de ani poate fi severă și prelungită. În ambele grupuri, simptomele faringiene sunt adesea absente. EBV se poate prezenta cu icter, ca PUO sau cu o complicație.

Complicații pe termen lung ale infecției cu EBV

Limfomul complică infecția cu EBV la gazdele imunodeprimate, iar unele forme de boală Hodgkin sunt asociate cu EBV (p. 1042). Forma endemică a limfomului Burkitt complică infecția cu EBV în zonele din Africa sub-sahariană unde malaria falciparum este endemică. Carcinomul nazofaringian este o tumoare restrânsă din punct de vedere geografic, observată în China și Alaska, care este asociată cu infecția cu EBV. Sindromul limfoproliferativ legat de X (Duncan) este o tulburare limfoproliferativă familială care urmează infecției primare cu EBV la băieți fără alte antecedente de imunodeficiență; se datorează mutației genei SAP, care provoacă eșecul activării celulelor T și a celulelor NK și incapacitatea de a conține infecția cu EBV.

Investigatii

Limfocitele atipice sunt frecvente în infecția cu EBV, dar apar și în alte cauze de IM, sindrom retroviral acut cu infecție HIV, hepatită virală, oreion și rubeolă (Fig. 13.11A). Un anticorp „heterofil" este prezent în timpul bolii acute și al convalescenței, care este detectat prin testul Paul-Bunnell sau „Monospot". Uneori, producția de anticorpi este întârziată, așa că un test inițial negativ ar trebui repetat. Cu toate acestea, mulți copii și 10% dintre adolescenții cu IM nu produc anticorpi heterofili în niciun stadiu.

Serologia specifică EBV confirmă diagnosticul. Infecția acută este caracterizată prin anticorpi IgM împotriva capsidei virale, anticorpi la antigenul precoce al EBV și absența inițială a anticorpilor împotriva antigenului nuclear EBV (anti-EBNA). Seroconversia anti-EBNA la aproximativ 1 lună după boala inițială poate confirma diagnosticul retrospectiv. Infecțiile SNC pot fi diagnosticate prin detectarea ADN-ului viral în lichidul cefalorahidian.

management

Tratamentul este în mare parte simptomatic. Dacă o cultură de gât produce un streptococ hemolitic Ș, trebuie administrată penicilină. Administrarea de ampicilină sau amoxicilină în această afecțiune provoacă de obicei o erupție maculară cu mâncărime și trebuie evitată (Fig. 13.11B). Când edemul faringian este sever, poate ajuta o cură scurtă de corticosteroizi, de exemplu prednisolon 30 mg pe zi timp de 5 zile. Medicamentele antivirale actuale nu sunt active împotriva EBV.

Întoarcerea la muncă sau la școală este guvernată de starea fizică mai degrabă decât de teste de laborator; sporturile de contact trebuie evitate până când splenomegalia s-a rezolvat din cauza pericolului de ruptură a splinei. Din păcate, aproximativ 10% dintre pacienții cu IM suferă un sindrom cronic recidivant.

Citomegalovirus

Citomegalovirusul (CMV), ca și EBV, circulă ușor printre copii. O a doua perioadă de dobândire a virusului are loc în rândul adolescenților și adulților tineri, cu un vârf între 25

și 35 de ani, mai degrabă mai târziu decât în cazul infecției cu EBV. Infecția cu CMV este persistentă și se caracterizează prin cicluri subclinice de replicare activă a virusului și prin eliminare persistentă a virusului la nivel scăzut. Cele mai multe infecții post-copilărie sunt, prin urmare, dobândite de la excretorii asimptomatici care elimină virusul în salivă, urină, sperma și secrețiile genitale. Transmiterea sexuală și răspândirea orală sunt frecvente în rândul adulților, dar infecția poate fi dobândită și de femeile care îngrijesc copii cu infecții asimptomatice.

Caracteristici clinice

Majoritatea infecțiilor cu CMV postcopilărie sunt subclinice, deși unii adulți tineri dezvoltă un sindrom asemănător IM, iar unii au o boală prelungită asemănătoare gripei care durează 2 săptămâni sau mai mult. Semnele fizice seamănă cu cele ale IM, dar în infecțiile cu CMV hepatomegalia este mai frecventă, în timp ce limfadenopatia, splenomegalia, faringita și amigdalita apar mai rar. Icterul este mai puțin frecvent și de obicei ușor. Complicațiile includ meningoencefalita, sindromul Guillain-Barre, anemia hemolitică autoimună, trombocitopenia, miocardita și erupțiile cutanate, cum ar fi erupția cutanată indusă de ampicilină. Pacienții imunocompromiși pot dezvolta hepatită, esofagită, colită, pneumonită, retinită, encefalită și poliradiculită.

Femeile care dezvoltă o infecție primară cu CMV în timpul sarcinii au aproximativ 40% șanse de a transmite CMV la făt, provocând infecție și boală congenitală în orice stadiu al gestației. Caracteristicile includ erupții petechiale, hepatosplenomegalie și icter; 10% dintre sugarii infectați vor avea sechele pe termen lung ale SNC, cum ar fi microcefalie, calcificări cerebrale, corioretinită și surditate. Infecțiile la nou-născut sunt de obicei asimptomatice sau au caracteristici ale unei boli asemănătoare IM, deși unele studii sugerează că pot apărea sechele subtile care afectează auzul sau dezvoltarea mentală.

Investigatii

Limfocitoza atipică nu este la fel de proeminentă ca în infecția cu EBV, iar testele cu anticorpi heterofili sunt negative. LFT-urile sunt adesea anormale, cu un nivel de fosfatază alcalină crescut disproporționat cu transaminazele. Diagnosticul serologic depinde de detectarea anticorpului IgM specific CMV plus o creștere de patru ori sau seroconversie a IgG. La cei imunocompromiși, detectarea anticorpilor este nesigură și detectarea CMV într-un organ implicat prin PCR, cultură sau histopatologie stabilește diagnosticul. O cultură pozitivă a CMV în sânge poate fi utilă în populațiile cu transplant, dar nu și la persoanele HIV pozitive, deoarece în infecția cu HIV CMV se reactivează la intervale regulate, dar aceste episoade nu se corelează bine cu episoadele de boală clinică. Detectarea CMV în urină nu este utilă în diagnosticarea infecției, cu excepția nou-născuților, deoarece CMV este aruncat intermitent în urină de-a lungul vieții după infecție.

management

La pacientul imunocompetent este necesar doar tratament simptomatic. Persoanele imunodeprimate sunt tratate cu ganciclovir 5 mg/kg IV de două ori pe zi sau cu valganciclovir oral 900 mg de două ori pe zi timp de cel puțin 14 zile. Foscarnetul sau cidofovirul sunt, de asemenea, utilizate în tratamentul CMV al pacienților imunocompromiși care sunt rezistenți sau intoleranți la terapia pe bază de ganciclovir.

Dengue

Dengue este o boală febrilă cauzată de un flavivirus transmis de țânțari. Este endemic în Asia, Pacific, Africa și America (Fig. 13.12). Aproximativ 50 de milioane de infecții apar anual, iar dengue este cea mai rapidă boală virală transmisă de țânțari. Principalul vector este țânțarul Aedes aegypti, care se reproduce în apă stătătoare; colectările de apă în containere, răcitoarele de aer pe bază de apă și depozitele de anvelope sunt un mediu bun pentru vectorul în orașele mari. Aedes

| | Dengue | Febra galbenă O Focare de dengue

__ febră hemoragică

Dengue + febră galbenă

Fig. 13.12 Zone endemice de febră galbenă și dengue. Din

Halstead 1997 - vezi p. 386.

albopictus este un vector în unele țări din Asia de Sud-Est. Există patru serotipuri de virus dengue, toate producând un sindrom clinic similar; imunitatea specifică tipului este pe viață, dar imunitatea împotriva celorlalte serotipuri durează doar câteva luni. Febra hemoragică dengue (DHF) și sindromul de șoc dengue (DSS) apar la persoanele care sunt imune la un serotip de virus dengue și sunt apoi infectate cu altul. Imunitatea anterioară are ca rezultat o absorbție crescută a virusului de către celulele care exprimă receptorul Fc de anticorp și o activare crescută a celulelor T cu eliberare rezultată de citokine, provocând scurgeri capilare și coagulare intravasculară diseminată (DIC, pp. 201 și 1055).

Caracteristici clinice

Caracteristicile clinice ale febrei dengue sunt enumerate în Caseta 13.37. Infecțiile asimptomatice sunt frecvente, în special la copii, dar boala este mai severă la sugari și vârstnici. Faza febrilă inițială este frecvent urmată de o erupție cutanată pe măsură ce febra se instalează. Caracteristicile de laborator includ leucopenia, neutropenia, trombocitopenia și creșterea alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST). Multe

infecții simptomatice au un curs necomplicat, dar pot apărea complicații sau o convalescență prelungită.

Caracteristicile clinice ale febrei dengue Perioada de incubație

2-7 zile

Prodrom

2 zile de rau si dureri de cap

Debut acut

• Febră, dureri de spate, artralgii, cefalee, dureri generalizate („febră osoasă”), durere la mişcarea ochilor, lacrimare, injecție sclerală, anorexie, greață, vărsături, faringită, simptome ale căilor respiratorii superioare, bradicardie relativă, prostrație, depresie, hiperestezie, limfadesestezie, limfadesestezie,

Febră

• Continuă sau „în spate”, cu pauză în a 4-a sau a 5-a zi și apoi recrudescență; durează de obicei 7-8 zile

Erupție cutanată

• Erupție cutanată inițială maculară slabă în primele 1-2 zile.

Erupție cutanată morbiliformă maculopapulară, stacojie, de albire din zilele 3-5 pe trunchi, răspândită centrifug și scutând palmele și tălpile, debut adesea cu defervescență febrilă. Se poate descuama la rezoluție sau poate da naștere la peteșii pe suprafețele extensoare

Convalescenţă

Lentă și poate fi asociată cu sindrom de oboseală prelungită, artralgie sau depresie

Complicații

Febră hemoragică dengue și coagulare intravasculară diseminată

Sindromul de soc dengue

Hepatită, hemoragie cerebrală sau edem, encefalită, paralizie a nervilor cranieni, rabdomioliză, miocardită

Transmitere verticală dacă infecția în decurs de 5 săptămâni de la naștere

Perioada de 3-7 zile de la debutul febrei este denumită faza „critică”, în timpul căreia se pot dezvolta semne de DHF sau DSS. În formele ușoare, peteșiile apar în braț atunci când

manșeta tensiunii arteriale este umflată până la un punct între tensiunea arterială sistolica și diastolică și lăsată timp de 5 minute („testul garoului”) - un test nespecific de fragilitate capilară și trombocitopenie. Pe măsură ce extinderea scurgerii capilare crește, poate exista un hematocrit crescut, tahicardie și hipotensiune arterială, revărsări pleurale și ascită. Aceasta poate evolua către acidoză metabolică și insuficiență multi-organică, inclusiv sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS, p. 192). Pot apărea hemoragii minore (petehie, echimoze, epistaxis) sau majore (gastrointestinale sau cerebrovasculare).

Definiția clinică a dengue propusă de OMS

Probabil dengue

Expunerea într-o zonă endemică

Febră

Două dintre:

Greață/vărsături

Erupție cutanată

Dureri/dureri

Test de garou pozitiv

leucopenie

Orice semn de avertizare

Confirmarea de laborator este importantă

Necesită observație medicală regulată și instruire cu privire la semnele de avertizare

Dacă nu există semne de avertizare, nevoia de spitalizare este influențată de vârstă, comorbidități, sarcină și factori sociali

Dengue cu semne de avertizare

Probabil dengue plus unul dintre:

Durere sau sensibilitate abdominală

Vărsături persistente

Semne de acumulare de lichid, de exemplu revărsat pleural sau ascită

Sângerarea mucoasei

Letargie

Hepatomegalie > 2 cm

Creșterea rapidă a hematocritului cu scăderea numărului de trombocite

Necesită intervenție medicală, de exemplu lichid intravenos

Dengue severă

Scurgeri severe de plasmă care duc la:

Șoc (sindrom de dengue)

Acumulare de lichide cu detresă respiratorie

Manifestări hemoragice severe, de exemplu hemoragie gastrointestinală

Afectarea severă a organelor:

AST sau ALT hepatic > 1000 U/L

SNC: afectarea conștienței

Cardiomiopatie

Alte organe, de exemplu insuficiență renală

Necesită tratament medical de urgență și îngrijire de specialitate cu aport de terapie intensivă

Adaptat de pe http://www.who.int/csr/disease/dengue/en/ (ALT = alanina aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza)

Diagnostic

În zonele endemice, dengue ușoară trebuie să fie distinsă de alte infecții virale. OMS și-a revizuit recent clasificarea clinică a dengue și evaluează utilitatea acestor categorii în ghidarea diagnosticului și tratamentului (Caseta 13.38). Diagnosticul poate fi confirmat prin seroconversia IgM sau o creștere de patru ori a titrurilor de anticorpi IgG. Testele serologice pot detecta anticorpi cu reacție încrucișată împotriva altor flavivirusuri, inclusiv vaccinul împotriva febrei galbene. Raporturile IgM/IgG pot fi utilizate pentru a distinge infecția primară de cea secundară. Izolarea virusului dengue din sânge sau detectarea ARN-ului virusului dengue prin PCR (p. 139) este disponibilă în laboratoarele de specialitate. Trusele comerciale de testare imunosorbantă legată de enzime (ELISA) pentru detectarea antigenului viral NS1, deși mai puțin sensibile decât PCR, devin tot mai disponibile în zonele endemice.

Management si prevenire

Tratamentul este de susținere, punând accent pe înlocuirea lichidelor și gestionarea adecvată a șocului și a disfuncției de organ. Cu ajutorul terapiei intensive, ratele mortalității sunt de 1% sau mai puțin. Aspirina trebuie evitată din cauza riscului de sângerare. Nu s-a demonstrat că corticosteroizii ajută. Niciun antiviral existent nu este eficient.

Locurile de reproducere ale țânțarilor Aedes ar trebui desființate, iar adulții distruși de insecticide. Nu există un vaccin autorizat disponibil.

Febra galbena

Febra galbenă este o febră hemoragică a tropicelor, cauzată de un flavivirus. Este o zoonoză a maimuțelor din Africa de Vest și Centrală și din pădurile tropicale din America de Sud și Centrală, unde poate provoca epidemii devastatoare (vezi Fig. 13.12). Transmiterea se face prin țânțari din vârful copacilor Aedes africanus (Africa) și Haemagogus spp. (America). Infecția este introdusă la oameni fie de țânțari infectați atunci când copacii sunt tăiați, fie de maimuțe care atacă așezările umane. În orașe, febra galbenă poate fi transmisă între oameni de către Aedes aegypti, care se reproduce eficient în colecții mici de apă. Distribuția acestui țânțar este mult mai largă decât cea a febrei galbene, iar infecția mai răspândită este o amenințare continuă.

Febra galbenă provoacă aproximativ 200 000 de infecții în fiecare an, în principal în Africa subsahariană, iar numărul este în creștere. Mortalitatea totală este de aproximativ 15%, deși aceasta variază foarte mult. Oamenii sunt infecțioși în timpul fazei viremice, care începe la 3-6 zile după mușcătura țânțarului infectat și durează 4-5 zile.

Caracteristici clinice

După o perioadă de incubație de 3-6 zile, febra galbenă este adesea o boală febrilă ușoară care durează mai puțin de 1 săptămână, cu cefalee, mialgie, eritem conjunctival și bradicardie. Aceasta este urmată de rezoluția febrei (defervescență), dar în unele cazuri, febra reapare după câteva ore până la zile. În bolile mai severe, recrudescența febrei este asociată cu dureri de spate, dureri abdominale și somnolență, greață și vărsături proeminente, bradicardie și icter. Leziunile hepatice și DIC duc la sângerare cu peteșii, hemoragii ale mucoaselor și sângerări gastro-intestinale. Pot apărea șoc, insuficiență hepatică, insuficiență renală, convulsii și comă.

Diagnostic

Diagnosticul diferențial include malarie, tifoidă, hepatită virală, leptospiroză, febră hemoragică și otrăvire cu aflatoxină. Diagnosticul febrei galbene poate fi confirmat prin izolarea virală din sânge în primele 24 de zile de boală, prezența IgM sau o creștere de patru ori a titrului de anticorpi IgG. Leucopenia este caracteristică. Biopsia hepatică trebuie evitată în viață din cauza riscului de sângerare fatală. Caracteristicile post-mortem, cum ar fi necroza acută a zonei medii și corpurile Councilman cu inflamație minimă a ficatului, sunt

sugestive, dar nu specifice. Imunohistochimia pentru antigenele virale îmbunătățește specificitatea.

Management si prevenire

Tratamentul este de susținere, acordând o atenție meticuloasă echilibrului de lichide și electroliți, debitului de urină și tensiunii arteriale. Pot fi necesare transfuzii de sânge, expansoare de plasmă și dializă peritoneală. Pacienții trebuie izolați, deoarece sângele și produsele lor corporale pot conține particule de virus.

O singură vaccinare cu un vaccin viu atenuat oferă protecție completă timp de cel puțin 10 ani. Reacțiile adverse potențiale includ hipersensibilitatea, encefalita și caracteristicile sistemice ale febrei galbene (boală viscerotropă) cauzate de virusul atenuat. Vaccinarea nu este recomandată persoanelor care sunt imunodeprimate semnificativ. Riscul de efecte secundare ale vaccinului trebuie echilibrat cu riscul de infecție pentru gazdele mai puțin imunodeprimate, femeile însărcinate și pacienții în vârstă. Un certificat de vaccinare recunoscut la nivel internațional este uneori necesar la trecerea granițelor.

Febre hemoragice virale

Febrele hemoragice virale (VHF) sunt zoonoze cauzate de mai multe virusuri diferite (Caseta 13.39). Sunt restrânse din punct de vedere geografic și apar în medii rurale sau în instituțiile de îngrijire a sănătății. Toate aceste boli virale, cu excepția Ebola și Marburg, au forme ușoare autolimitante.

Studiile serologice au arătat că febra Lassa este răspândită în Africa de Vest și poate duce la până la 500 000 de infecții anual. Mortalitatea generală poate fi scăzută, deoarece 80% din cazuri sunt asimptomatice, dar în cazurile spitalizate mortalitatea este în medie de 15%. Focarele de Ebola au avut loc cu o rată de aproximativ una pe an, implicând până la câteva sute de cazuri. Cele mai mari focare au fost în Republica Democratică Congo, Uganda și Sudan. Marburg a fost documentat mai rar, cu focare în Republica Democratică Congo și Uganda, dar cel mai mare focar până în prezent a implicat 163 de cazuri în Angola în 2005. Ratele mortalității de Ebola și Marburg sunt ridicate.

VHF s-a extins în Europa, cu un focar de febră hemoragică Congo-Crimeea în Turcia în 2006 și cazuri de febră hemoragică cu sindrom renal în Balcani și Rusia. Aceste afecțiuni rămân foarte rare în Marea Britanie, aproximativ un caz de febră Lassa sosind în țară la fiecare 2 ani.

Boala pădurii Kyasanur este un VHF transmis de căpușe, limitat în prezent la un centru mic din Karnataka, India; sunt aproximativ 500 de cazuri anual. Maimuțele sunt gazdele principale, dar odată cu tăierea pădurilor, există temeri că această boală va crește.

Noi focare și noi agenți sunt identificați sporadic. În 2008, virusul Lujo, un nou arenavirus, a provocat un focar de VHF care a implicat o femeie din Zambia și mai mulți lucrători din

domeniul sănătății asociați cu îngrijirea ei și a avut 80% decese. Detalii despre focarele recente ale bolii pot fi găsite pe site-ul web al OMS (www.who.int).

Caracteristici clinice

VHF prezintă febră nespecifică, stare de rău, dureri corporale, dureri în gât și cefalee. La examinare, pot fi observate conjunctivită, injecție în gât, o erupție cutanată eritematoasă sau petehială, hemoragie, limfadenopatie și bradicardie. Virușii provoacă disfuncție endotelială cu dezvoltarea scurgerii capilare. Sângerarea se datorează leziunilor endoteliale și disfuncției trombocitelor. Se pot dezvolta șoc hipovolemic și SDRA (p. 192).

Hemoragia este o caracteristică tardivă a VHF și majoritatea pacienților prezintă caracteristici anterioare. În febra Lassa, durerile articulare și abdominale sunt proeminente. Poate fi prezentă o erupție cutanată cu albire maculară, dar sângerarea este neobișnuită, care apare la doar 20% dintre pacienții spitalizați. Se poate dezvolta encefalopatie, iar surditatea afectează 30% dintre supraviețuitori.

Indiciul despre etiologia virală vine din istoricul călătoriilor și expunerii. Călătoria într-o zonă de focar, activitatea într-un mediu rural și contactul cu persoane sau animale bolnave în decurs de 21 de zile, toate cresc riscul de VHF. Ar trebui să se facă anchetă cu privire la mușcăturile de insecte, vizitele la spital și participarea la funeraliile rituale (infecția cu virusul Ebola). Pentru febra Lassa, durerea retrosternală, faringita și proteinuria au o valoare predictivă pozitivă de 80% în Africa de Vest.

Investigatii si management

Constatările nespecifice includ leucopenia, trombocitopenia și proteinuria. În febra Lassa, un AST > 150 U/L este asociat cu o mortalitate de 50%. Este important să excludem alte cauze de febră, în special malarie, tifoidă și infecții ale tractului respirator. Majoritatea pacienților suspectați de a avea un VHF în Marea Britanie se dovedesc a avea malarie.

Diagnosticul de FHF trebuie luat în considerare la toate persoanele febrile care se prezintă în decurs de 21 de zile de la părăsirea unei zone endemice sau care prezintă hemoragie sau insuficiență de organ. Un pacient febril dintr-o zonă endemică în perioada de incubație, care prezintă factori de risc epidemiologici specifici (vezi Fig. 13.5, p. 311) sau care prezintă semne de insuficiență de organ sau de hemoragie, trebuie tratat ca având un risc crescut de FHF; trebuie implementate măsuri adecvate de control al infecțiilor și pacientul transferat într-un centru cu nivel de biosecuritate (BSL) 4. Persoanele cu antecedente de călătorie în decurs de 21 de zile și febră, dar fără caracteristici epidemiologice relevante sau semne de VHF, sunt clasificate ca fiind cu risc mediu și ar trebui să li se analizeze o probă de sânge inițială pentru a exclude malaria. Dacă acesta este negativ, probele relevante (sânge, tampon de gât, urină și lichid pleural, dacă sunt disponibile) sunt colectate și trimise la un laborator de referință adecvat pentru detectarea acidului nucleic (PCR), izolarea virusului și serologie. Dacă pacienții sunt încă simțiți a fi expuși unui risc semnificativ de VHF sau dacă infecția este confirmată, aceștia ar trebui transferați la o unitate specializată în boli

infecțioase de înaltă securitate. Toate testele de laborator suplimentare trebuie efectuate la BSL4. Transportul necesită o ambulanță cu facilități BSL3.

13.39 Febre hemoragice virale

Pe lângă măsurile generale de susținere, ribavirina se administrează intravenos (100 mg/kg, apoi 25 mg/kg zilnic timp de 3 zile și 12,5 mg/kg zilnic timp de 4 zile) când sunt suspectate febra Lassa sau febra hemoragică sud-americană.

Prevenirea

Ribavirina a fost utilizată ca profilaxie la contacte strânse în febra Lassa, dar nu există studii oficiale privind eficacitatea acesteia.

Infecții virale ale pielii

Virusul herpes simplex 1 și 2

Virușii herpes simplex (HSV) provoacă infecții recurente ale mucocutanatei; HSV-1 implică de obicei

suprafețele mucocutanate ale capului și gâtului (Fig. 13.13), în timp ce HSV-2 implică predominant mucoasa genitală (p. 415 și 418), deși există o suprapunere (vezi Caseta 13.31, p. 317). Seroprevalența HSV-1 este de 30100%, variind în funcție de statutul socioeconomic, în timp ce cea a HSV-2 este de 20-60%. Infecția este dobândită prin inocularea virusurilor răspândite de un individ infectat pe suprafața mucoasei la o persoană susceptibilă. Virusul infectează neuronii senzoriali și autonomi și stabilește infecția latentă în ganglionii nervoși. Infecția primară este urmată de episoade de reactivare de-a lungul vieții.

Caracteristici clinice

Infecția primară cu HSV-1 sau 2 este mai probabil să fie simptomatică mai târziu în viață, cauzând gingivostomatită, faringită sau leziuni dureroase ale tractului genital. Primarul

13

Fig. 13.13 Manifestări cutanate ale virusului herpes simplex-1 (HSV-1). A] HSV-1 acut. Au existat și vezicule în gură - stomatită herpetică. B] Albiu herpetic. C] Eczema herpeticum. Infecția cu HSV-1 se răspândește rapid în pielea eczematoasă.

atacul poate fi asociat cu febră și limfadenopatie regională.

Recidiva

Crizele recurente apar pe tot parcursul vieții, cel mai adesea în asociere cu boli medicale concomitente, menstruație, traumatisme mecanice, imunosupresie, stres psihologic sau, pentru leziunile bucale, expunerea la lumină ultravioletă. Reactivarea HSV în mucoasa bucală produce „herpesul labial” clasic. Hiperestezia prodromală este urmată de veziculare

rapidă, pustulare și formarea crustei. Boala genitală recurentă cu HSV este o cauză frecventă a ulcerației dureroase recurente (pag. 415 și 418). O leziune de inoculare pe deget dă naștere la o paronichie numită „whitlow” în contactele pacienților cu leziuni herpetice (Fig. 13.13B). A fost observată anterior la lucrătorii din domeniul sănătății și la stomatologi, dar este prevenită cu mănuși de protecție.

Complicații

Leziunile cutanate diseminate pot apărea la indivizi cu boli dermatologice subiacente, cum ar fi eczema (eczema herpeticum) (Fig. 13.13C). Keratita herpetică se prezintă cu durere și vedere încețoșată; ulcerele dendritice caracteristice sunt vizibile la examinarea cu lampă cu fantă și pot produce cicatrici corneene și afectare permanentă a vederii.

HSV-2 primar poate provoca meningită sau mielită transversală. HSV este cauza principală a encefalitei virale sporadice (p. 1205); această complicație gravă poate apărea în urma bolii primare sau secundare, de obicei cu HSV-1. O cerebrită hemoragică necrozantă a lobului temporal produce epilepsie a lobului temporal și alterarea conștienței/comă. Fără tratament, mortalitatea este de 80%. HSV este, de asemenea, implicat în patogeneza paraliziei Bell cu o paralizie a nervului VII al neuronului motor inferior, deși nu s-a demonstrat că antiviralele îmbunătățesc rezultatul.

Boala HSV neonatală este de obicei asociată cu infecția primară a mamei la termen (vezi Caseta 13.28, p. 314). Peste două treimi din cazuri dezvoltă boală diseminată cu leziuni cutanate, hepatită, pneumonită și frecvent encefalită.

Gazdele imunocompromise pot dezvolta boli viscerale cu esofagită, hepatită, pneumonită, encefalită sau retinită.

Diagnostic

Diferențierea de alte erupții veziculare se realizează prin demonstrarea virusului în lichidul vezicular, de obicei prin imunofluorescență directă sau PCR. Encefalita HSV este diagnosticată printr-o PCR pozitivă pentru HSV în LCR. Serologia are o valoare limitată, confirmând doar dacă o persoană a avut o infecție anterioară.

management

Antiviralele aciclice sunt tratamentul de elecție pentru infecția cu HSV (vezi Caseta 13.33, p. 318). Terapia bolii localizate trebuie să înceapă în primele 48 de ore de boală clinică (primară sau recurentă); ulterior este puțin probabil să influențeze rezultatul clinic. Leziunile orale la un individ imunocompetent pot fi tratate cu aciclovir topic. Toate manifestările severe trebuie tratate, indiferent de momentul prezentării. Suspiciunea de encefalopatie HSV este o indicație pentru terapia antiviral empiric imediat. Rezistența la aciclovir este întâlnită ocazional la gazdele imunocompromise, caz în care foscarnetul este tratamentul de elecție.

Herpesvirus uman 8

Herpesvirusul uman 8 (HHV-8) (vezi Caseta 13.31, p. 317) cauzează sarcomul Kaposi atât în forme legate de SIDA, cât și în forme endemice non-SIDA (p. 397). HHV-8 se transmite prin salivă, iar bărbații care fac sex cu bărbați au o incidență crescută a infecțiilor. Seroprevalența variază foarte mult, fiind cea mai mare în Africa sub-sahariană. HHV-8 provoacă, de asemenea, două malignități hematologice rare: limfomul primar de efuziune și boala Castleman multicentrică. Antiviralele actuale nu sunt eficiente.

Infecții cu enterovirus

Boala mâinii, piciorului și gurii

Această infecție sistemică este de obicei cauzată de virușii Coxsackie sau ocazional de ecovirusuri. Afectează copiii și ocazional adulții, ducând la focare locale sau casnice, în special în lunile de vară. O boală relativ ușoară cu febră și limfadenopatie se dezvoltă după o perioadă de incubație de aproximativ 10 zile; La 2-3 zile mai târziu, pe suprafețele palmoplantare ale mâinilor și picioarelor apare o erupție papulară sau veziculoasă dureroasă, cu leziuni bucale asociate pe mucoasa bucală și pe limbă care se ulcerează rapid. Un papular

pe fese și coapse pot apărea erupții cutanate eritematoase. Tratamentul antiviral nu este disponibil și managementul constă în ameliorarea simptomelor cu analgezice.

Herpangina

Această infecție, cauzată de virusurile Coxsackie, afectează în primul rând copiii și adolescenții în lunile de vară. Se caracterizează printr-un număr mic de vezicule la joncțiunea palatului moale/dur, adesea asociate cu febră mare, o durere extremă în gât și cefalee. Leziunile sunt de scurtă durată, se rup după 2-3 zile și rareori persistă mai mult de 1 săptămână. Tratamentul este cu analgezice dacă este necesar. Cultura virusului din vezicule sau detectarea ADN-ului prin PCR diferențiază herpangina de HSV.

Poxvirusuri

Acești virusuri ADN sunt agenți patogeni rari, dar potențial importanți.

Variola (variola)

Această boală severă, care are o mortalitate ridicată, a fost eradicată în întreaga lume printr-un program global de vaccinare. Interesul pentru boală a reapărut datorită potențialului său ca armă biologică. Virusul se răspândește pe cale respiratorie sau prin contact cu leziuni și este foarte infecțios.

Perioada de incubație este de 7-17 zile. Un prodrom cu febră, cefalee și prostrație duce, în 1-2 zile, la erupția cutanată, care se dezvoltă prin macule și papule la vezicule și pustule, cel mai grav pe față și extremitățile distale. Leziunile dintr-o zonă sunt toate în același stadiu de

dezvoltare, fără recoltare (spre deosebire de varicela). Vaccinarea poate duce la un curs modificat al bolii, cu erupții cutanate mai ușoare și mortalitate mai scăzută.

Dacă se suspectează un caz de variolă, autoritățile naționale de sănătate publică trebuie contactate. Micrografia electronică (cum ar fi Fig. 13.14) și testele de detecție ADN (PCR) sunt utilizate pentru a confirma variola sau, folosind primeri specifici, un poxvirus alternativ.

Variola maimuță

În ciuda numelui, rezervoarele animale pentru acest virus sunt probabil veverițe mici și rozătoare. Provoacă o infecție zoonotică rară în comunitățile din centura pădurilor tropicale din Africa Centrală, producând o erupție veziculoasă care nu se poate distinge de variola, dar diferențiată prin prezența limfadenopatiei. Are loc puțină transmitere de la persoană la persoană. Focarele din afara Africii au fost legate de importul de animale africane ca animale de companie exotice. Diagnosticul se face prin micrografie electronică și/sau detecție ADN (PCR).

Variola vacii

Oamenii în contact cu vacile infectate dezvoltă vezicule mari, de obicei pe mâini sau brațe și asociate cu febră și limfadenită regională. Rezervorul este considerat a fi rozătoare sălbatice, iar virusul produce, de asemenea, boli simptomatice la pisici și o serie de alte animale.

Virusul vaccinului

Această tulpină de laborator stă la baza vaccinului existent pentru prevenirea variolei. Vaccinarea pe scară largă nu mai este recomandată din cauza probabilității de răspândire locală de la locul de vaccinare (potențial

Fig. 13.14 Micrografie electronică a moluscum contagiosum, un poxvirus.

care pune viața în pericol la cei cu eczemă (eczema vaccinatum) sau deficiență imunitară) și de encefalită. Cu toate acestea, vaccinarea poate fi totuși recomandată pentru personalul medical cheie.

Alte poxvirusuri: orf și moluscum contagiosum

Vezi pagina 1279 și Figura 13.14.

Infecții virale gastrointestinale

Norovirus (agent Norwalk)

Norovirusul este cea mai frecventă cauză a gastroenteritei infecțioase în Marea Britanie și provoacă focare în comunități închise, cum ar fi secțiile spitalicești de lungă ședere, navele de croazieră și taberele militare. De asemenea, manipulatorii de alimente pot transmite acest virus, care este relativ rezistent la procedurile de decontaminare. Perioada de incubație este de 24-48 de ore. Rate mari de atac și vărsături proeminente sunt caracteristice. Diagnosticul se face prin microscopie electronică, detectarea antigenului sau ADN-ului (PCR) în probele de scaun. Virusul este foarte infecțios, iar cazurile trebuie izolate, iar suprafețele din mediu curățate cu detergenți și dezinfectate cu înălbitor.

Astrovirus

Astrovirusurile provoacă diaree la copiii mici și ocazional la adulții imunodeprimați.

Rotavirus

Rotavirusurile sunt cauza majoră a bolilor diareice la copiii mici din întreaga lume și provoacă 10-20% din decesele din cauza gastroenteritei în țările în curs de dezvoltare. Există epidemii de iarnă în țările dezvoltate, în special în pepiniere. Adulții sunt mai rar infectați, dar cei care sunt în contact strâns cu cazurile pot dezvolta boală. Virusul infectează enterocitele, determinând scăderea absorbției la suprafață. Perioada de incubație este de 48 de ore și pacienții prezintă diaree apoasă, vărsături, febră și dureri abdominale. Deshidratarea este proeminentă. Diagnosticul este ajutat de trusele de imunotest enzimatic disponibile comercial, care necesită probe de scaun proaspete sau refrigerate. Imunitatea se dezvoltă la infecție naturală. Vaccinurile monovalente și multivalente au fost autorizate în multe

țări și au demonstrat acum eficacitatea în studii mari în Africa și Americi. Au fost observate rate crescute de invaginație cu vaccinurile antirotavirus timpurii, dar beneficiile vaccinurilor recent autorizate depășesc acest risc.

Virusurile hepatitei (AE)

Vezi capitolul 23.

Alti virusi

Adenovirusurile sunt frecvent identificate din cultura scaunului și implicate ca o cauză a diareei la copii. Ele au fost, de asemenea, legate de cazuri de invaginație.

Infecții virale respiratorii

Aceste infecții sunt descrise la pagina 681.

Adenovirusurile, rinovirusurile și enterovirusurile (virusurile Coxsackie și echovirusurile) produc adesea simptome nespecifice. Paragripa și virusurile sincițiale respiratorii provoacă boli ale tractului respirator superior, crup și bronșiolită la copiii mici și pneumonie la cei

imunodeprimați. Virusul respirator sincițial provoacă, de asemenea, pneumonie la rezidenții azilului de bătrâni și poate fi asociat cu pneumonia nosocomială. În ultimii ani, metapneumovirusul și bocavirusul au fost identificate ca cauze ale infecției tractului respirator superior și ocazional inferior. Ele pot provoca, de asemenea, pneumonie la indivizii imunodeprimați, cum ar fi cei care primesc transplanturi de celule stem hematopoietice alogene. Sindromul respirator acut sever (SARS) cauzat de coronavirusul SARS a apărut ca un agent patogen respirator major în timpul unui focar în 2002-2003, cu 8000 de cazuri și 10% mortalitate (p. 683). În 2012, un nou coronavirus, înrudit la distanță cu coronavirusul SARS, a provocat mai multe decese legate de pneumonie și insuficiență renală acută la pacienți originari din Orientul Mijlociu.

Infecții virale cu implicare neurologică

Vezi și pagina 1205.

Encefalita B japoneză

Acest flavivirus este o cauză importantă a encefalitei endemice în Japonia, China, Rusia, Asia de Sud-Est, India și Pakistan; focarele apar și în altă parte. Există 10 000-20 000 de cazuri raportate anual la OMS. Porcii și păsările acvatice sunt rezervoarele virusului, iar transmiterea se face prin țânțari. Expunerea la orezul este un factor de risc recunoscut.

Caracteristici clinice

Perioada de incubație este de 4-21 de zile. Majoritatea infecțiilor sunt subclinice în copilărie și 1% sau mai puțin din infecții duc la encefalită. Boala sistemică inițială cu febră, stare generală de rău și anorexie este urmată de fotofobie, vărsături, dureri de cap și modificări ale funcției trunchiului cerebral. Caracteristicile neurologice, altele decât encefalita, includ meningita, convulsii, paralizia nervilor cranieni, paralizia flască sau spastică și caracteristicile extrapiramidale. Mortalitatea cu boli neurologice este de 25%. Majoritatea copiilor mor din cauza insuficienței respiratorii cu infecție a nucleilor trunchiului cerebral. Aproximativ 50% dintre supraviețuitori au rămas cu sechele neurologice.

Investigatii, management si prevenire

Alte cauze infecțioase ale encefalitei ar trebui excluse (p. 1205). Există neutrofilie și adesea hiponatremie. Analiza LCR relevă limfocitoză și proteine crescute. Testarea serologică poate fi de ajutor și există un test antigen LCR.

Tratamentul este de susținere, anticipează și tratează complicațiile. Vaccinarea călătorilor în zonele endemice în timpul perioadei musonice este o profilaxie eficientă. Unele țări endemice includ această vaccinare în programul copilăriei.

Virusul West Nile

Acest flavivirus a apărut ca o cauză importantă a bolilor neurologice într-o zonă care se extinde din Australia, India și Rusia prin Africa și Europa de Sud și până în America de Nord.

Boala are un rezervor aviar și un vector de țânțari. Bătrânii prezintă un risc crescut de boli neurologice.

Caracteristici clinice

Majoritatea infecțiilor sunt asimptomatice. După 2-6 zile de incubație, o boală febrilă ușoară și artralgia constituie cea mai frecventă prezentare clinică. O incubație prelungită poate fi observată la indivizii imunocompromiși. Copiii pot dezvolta o erupție maculopapulară. Boala neurologică este observată la 1% și se caracterizează prin encefalită, meningită sau paralizie flască asimetrică cu 10% mortalitate.

Diagnostic și management

Diagnosticul se face prin serologie sau detectarea ARN viral în sânge sau LCR. Testele serologice pot arăta reactivitate încrucișată cu alte flavivirusuri, inclusiv cu tulpini de vaccin. Tratamentul este de susținere.

Enterovirusul 71

Enterovirusul 71 a provocat focare pe tot globul de boală enterovirală cu boala mâinii, aftoase și bucale (p. 326) și meningită aseptică. Unele cazuri au fost complicate de encefalita cu paralizie flasca sau de afectarea trunchiului cerebral si deces. Virusul poate fi izolat din lichidul veziculelor, scaun sau LCR, iar ARN viral poate fi detectat în LCR prin transcripție inversă (RT-)PCR.

Encefalita cu virus Nipah

În 1999, un paramixovirus nou descoperit în grupul Hendra, virusul Nipah, a provocat o epidemie de encefalită în rândul crescătorilor de porci din Malaezia. Infecția se face prin contact direct cu secrețiile de porc. Mortalitatea este de aproximativ 30%. Anticorpii împotriva virusului Hendra sunt prezenți în 76% din cazuri.

Virusul limfotrop cu celule T umane de tip I

Virusul limfotrop cu celule T umane de tip I (HTLV-1) este un retrovirus care provoacă infecție cronică cu dezvoltarea leucemiei/limfomului cu celule T la adulți sau a mielopatiei asociate cu HTLV-1 (HAM) la un subgrup de cei infectați (p. 1043). Se găsește în principal în Japonia, Caraibe, America Centrală și de Sud și Seychelles.

HAM sau parapareza spastică tropicală apare la mai puțin de 5% dintre cei cu infecție cronică și se prezintă cu tulburări de mers, spasticitate a extremităților inferioare, incontinență urinară, impotență și tulburări senzoriale. Miozita și uveita pot apărea și în cazul infecției cu HTLV-1. Serologia confirmă diagnosticul. Tratamentul este de obicei de susținere pentru pacienții asimptomatici, dar poate include zidovudină și interferon-alfa pentru leucemie. Rolul antiviralelor în alte situații, inclusiv HAM, este investigat.

Infecții virale cu implicare reumatologică

Sindroamele reumatologice caracterizează o varietate de infecții virale, de la exanteme, cum ar fi rubeola și parvovirusul B19 (p. 315), până la virusuri transmise prin sânge, cum ar fi HBV și HIV-1.

Virusul Chikungunya

Chikungunya este un alfavirus care provoacă febră, erupții cutanate și artropatie. Se găsește în principal în Africa și Asia, inclusiv India. Oamenii și primatele non-umane sunt rezervorul principal, iar vectorul principal este țânțarul Aedes aegypti. Cazurile apar în epidemii pe fond de cazuri sporadice. În 2007, un focar s-a extins până la nord până în Italia.

Perioada de incubație este de 2-12 zile. O perioadă de febră poate fi urmată de o fază febrilă și apoi de recrudescență a febrei. Copiii pot dezvolta o erupție maculopapulară. Adulții sunt susceptibili la artrită, care provoacă dureri și umflături dimineața devreme, cel mai adesea la nivelul articulațiilor mici. Artrita poate persista luni de zile și poate deveni cronică la persoanele care sunt pozitive pentru antigenul leucocitar uman (HLA)-B27. Alfavirusurile înrudite care cauzează sindroame similare includ virusul Sindbis (Scandinavia și Africa), virusul O'nyong-nyong (Africa Centrală), virusul Ross River (Australia) și virusul Mayaro (Caraibe și America de Sud).

Diagnosticul se face prin serologie, dar apare reactivitate încrucișată între alfavirusuri. Tratamentul este simptomatic.

BOLI PRION

Prionii (p. 134) provoacă encefalopatii spongiforme transmisibile la oameni, oi, vaci și pisici (Caseta 13.40 și p. 1211). Proteina prionică nu este inactivată prin gătire sau sterilizare convențională și se crede că transmiterea are loc prin consumul de țesut SNC infectat sau prin inoculare (de exemplu, prin electrozi EEG de profunzime, grefe de cornee, grefe de dura mater cadaverică și preparate combinate de hormon de creștere cadaverică). Aceleași boli pot apărea într-o formă moștenită, din cauza mutațiilor genei PrP.

Transmiterea aparentă a encefalopatiei spongiforme bovine (ESB) la oameni în urma unui focar de ESB în Regatul Unit, început la sfârșitul anilor 1980, a provocat o mare îngrijorare, ducând la măsuri de precauție în Regatul Unit, cum ar fi leucodepleția întregului sânge utilizat pentru transfuzii și utilizarea obligatorie a instrumentelor chirurgicale de unică folosință ori de câte ori este posibil, pentru procedurile de apendicectomie și apendicectomie.

INFECȚII BACTERIENE

Infecții bacteriene ale pielii, țesuturilor moi și oaselor

Cele mai multe infecții ale pielii, țesuturilor moi și oaselor sunt cauzate fie de stafilococi (în principal Staph. aureus) fie de streptococi (în principal Strep. pyogenes). Manifestările clinice sunt descrise și în capitolele 25 și 27.

Infecții cu stafilococ

Stafilococii se găsesc de obicei colonizând naratele anterioare și pielea. În mod tradițional, stafilococii au fost împărțiți în două grupe în funcție de capacitatea lor de a produce coagulază, o enzimă care transformă fibrinogenul în fibrină în plasma de iepure, determinând coagularea acesteia. Stafilococ. aureus este coagulazo-pozitiv, iar majoritatea celorlalte specii este coagulazonegativ. Testul de coagulază este acum efectuat mai rar, cu identificarea stafilocociului. aureus obținut adesea prin alte metode.

Stafilococ. aureus este principala cauză a infecțiilor stafilococice. Stafilococ. intermedius este un alt stafilococ coagulazopozitiv, care provoacă infecție în urma mușcăturilor de câine. Dintre organismele coagulazo-negative, Staph. epidermidis este organismul comensal predominant al pielii și poate provoca infecții severe la cei cu catetere venoase centrale sau materiale protetice implantate. Stafilococ. saprophyticus face parte din flora vaginală normală și provoacă infecții ale tractului urinar la femeile tinere active sexual. Alții implicați în infecții umane includ Stafilococul. lugdunensis, Staph. schleiferi, Staph. haemolyticus și Staph. caprae. Stafilococii coagulasenegativi nu sunt de obicei identificați la nivel de specie.

Stafilococii sunt deosebit de periculoși dacă au acces la fluxul sanguin, având potențialul de a provoca boli în multe locuri (Fig. 13.15). La orice pacient cu bacteriemie stafilococică, în special consumatorii de droguri injectabile, trebuie luată în considerare posibilitatea de endocardită (p. 625). Creșterea Stafilococilor. aureus în hemoculturi nu trebuie respins ca „contaminant” decât dacă toate sursele subiacente posibile au fost excluse și repetate.

SNC

Meningită Abces cerebral (în special infecții neurochirurgicale)

Osteomielita si articulara Artrita septica

Intestinal

Enterocolită

Multisistem

Sindromul de șoc toxic

Piele

Infecții ale rănilor

Furuncule, orzezuri, carbunculi, abcese

Fig. 13.15 Infecții cauzate de Staphylococcus aureus.

hemocultura este negativă. Orice dovadă de răspândire a celulitei indică necesitatea urgentă a unui antibiotic antistafilococic, cum ar fi flucloxacilina. Acest lucru este valabil mai ales pentru celulita la mijlocul feței, care poate duce la tromboflebita sinusurilor cavernoase.

În plus, Staph. aureus poate provoca boli sistemice severe din cauza efectelor toxinei produse la locurile superficiale în absența invaziei tisulare de către bacterii.

Infecții ale pielii

Infecțiile stafilococice provoacă ectima, foliculită, furunculi, carbunculi, impetigo bulos și sindromul pielii opărite (pp. 1275-1276). De asemenea, pot fi implicați în infecții necrozante ale pielii și țesuturilor subcutanate (p. 305).

Infecții ale rănilor

Multe infecții ale plăgii sunt cauzate de stafilococi, care pot prelungi semnificativ spitalizarea postoperatorie (Fig. 13.16A). Prevenirea presupune o atenție atentă la igiena mâinilor, pregătirea pielii și tehnica aseptică, precum și utilizarea profilaxiei antibiotice topice și sistemice.

Tratamentul se face prin drenarea oricăror abcese plus o doză adecvată de antibiotice antistafilococice. Acestea trebuie instituite devreme, mai ales dacă au fost introduse implanturi protetice de orice fel.

Infecție legată de canule

Infecția stafilococică asociată cu sepsisul canulei (Fig. 13.16B și p. 304) și tromboflebita este un motiv important și, din păcate, extrem de frecvent de morbiditate după internarea în spital. Scorul de flebită prin perfuzie vizuală (VIP) este o modalitate utilă de monitorizare a canulelor (Caseta 13.41). Stafilococii au o predilecție pentru plastic, formând rapid un biofilm care rămâne ca sursă de bacteriemie atâta timp cât plasticul este in situ. Aplicarea locală a cataplasmei poate ușura

13.41 Cum se evaluează o canulă intravenoasă utilizând scorul de flebită prin perfuzie vizuală (VIP)*

Caracteristici clinice

Sediul IV pare sănătos

Una dintre următoarele este evidentă:

Durere ușoară în apropierea locului IV

Roșeață ușoară în apropierea locului IV

Două dintre următoarele sunt evidente:

Durere în apropierea locului IV

Eritem

Umflare

TOATE următoarele sunt evidente și extinse:

Durere de-a lungul traseului canulei

Eritem

Indurație

TOATE următoarele sunt evidente și extinse:

Durere de-a lungul traseului canulei Eritem

Indurație

Cordon venos palpabil

TOATE următoarele sunt evidente:

Durere de-a lungul traseului canulei

Eritem

Indurație

Pirexia cordonului venos palpabil

*Adaptat după Jackson A. Nursing Times 1997; 94:68-71.

simptome, dar îndepărtarea canulei și tratamentul cu antibiotice cu flucloxacilină (sau o glicopeptidă dacă se suspectează MRSA) sunt necesare dacă există vreo sugestie de răspândire a infecției.

Stafilococ rezistent la meticilină. aureus

Rezistența la meticilină, din cauza unei mutații a proteinei de legare a penicilinei, a fost recunoscută în Stafilococul. aureus de mai bine de 30 de ani. Recunoașterea rezistenței la

vancomicină/teicoplanină (glicopeptide) în oricare dintre intermediarul glicopeptidic Staph. aureus (GISA) sau,

rareori, tulpinile rezistente la vancomicină (VRSA) amenință capacitatea de a gestiona infecțiile grave produse de astfel de organisme. Stafilococ rezistent la meticilină. aureus (MRSA) este acum un agent patogen major dobândit de îngrijirea sănătății la nivel mondial, reprezentând până la 40% din bacteriemia stafilococică din țările dezvoltate. MRSA dobândit de comunitate (c-MRSA) reprezintă în prezent 50% din toate infecțiile cu MRSA din SUA. Aceste organisme au dobândit, de asemenea, alți factori de virulență, cum ar fi leucocidina PantonValentine (PVL), care poate provoca infecție rapid fatală la tineri. Clinicienii trebuie să fie conștienți de potențialul pericol al acestor infecții și să fie pregătiți să ia orice măsuri adecvate de control al infecțiilor care sunt recomandate la nivel local (p. 145).

Opțiunile de tratament pentru MRSA sunt prezentate în Caseta 6.17 (p. 151). Tratamentul trebuie să se bazeze întotdeauna pe rezultatele testelor de susceptibilitate antimicrobiană, deoarece apare rezistența la toți acești agenți. Infecțiile mai ușoare cu SARM pot fi tratate cu clindamicină, tetracicline sau co-trimoxazol. Glicopeptidele, linezolid și daptomicina sunt rezervate pentru tratamentul infecțiilor mai severe. Staph producator de PVL. infecțiile cu aureus trebuie tratate cu antibiotice care inhibă proteinele (clindamicină, linezolid).

Sindromul de șoc toxic stafilococic

Sindromul de șoc toxic stafilococic (SST) este o boală gravă și care pune viața în pericol asociată cu infecția cu stafilococ. aureus, care produce o toxină specifică (toxina 1 a sindromului de șoc toxic, TSST1). A fost frecvent observată la femeile tinere în asociere cu utilizarea tampoanelor intravaginale foarte absorbante, dar poate apărea cu orice stafilococ. aureus care implică o tulpină relevantă producătoare de toxine. Toxina acționează ca un „superantigen”, declanșând activarea semnificativă a celulelor T-helper și eliberarea masivă de citokine.

TSS are un debut brusc cu febră mare, tulburări sistemice generalizate (mialgie, dureri de cap, dureri în gât și vărsături), o erupție cutanată eritematoasă generalizată care seamănă cu scarlatina și hipotensiune arterială. Progresează rapid în câteva ore până la implicarea multisistemului cu compromis cardiac, renal și hepatic, ducând la deces în 10-20%. Recuperarea este însoțită la 7-10 zile de descuamare (Fig. 13.17).

Fig. 13.17 Descuamare pe toată grosimea după sindromul de șoc toxic stafilococic.

Diagnosticul este clinic și poate fi confirmat în cazurile menstruale prin examen vaginal, constatarea unui tampon reținut și examen microbiologic prin colorație Gram care

demonstrează stafilococi tipici. Cultura ulterioară și demonstrarea producției de toxine sunt confirmatoare.

management

Tratamentul este cu resuscitare lichidă imediată și agresivă și un antibiotic antistafilococic intravenos (flucloxacilină sau vancomicină), de obicei cu adăugarea unui inhibitor al sintezei proteinelor (de exemplu clindamicină) pentru a inhiba producția de toxine. Imunoglobulina intravenoasa se adauga ocazional in cazurile cele mai severe pe baza eficacitatii in socul toxic streptococic. Femeile care se recuperează trebuie sfătuite să nu folosească tampoane timp de cel puțin 1 an și, de asemenea, trebuie avertizate că, din cauza unui răspuns inadecvat al anticorpilor la TSST1, afecțiunea poate reapari.

Infecții cu streptococ

Streptococii sunt comensali nazofaringieni și intestinali, care apar ca coci Gram-pozitivi în lanțuri (Fig. 6.3, p. 136). Ele sunt clasificate după hemoliza pe care o produc pe agar-sânge (Fig. 6.4, p. 136) și după serotipurile lor (Casa 13.42). Unii streptococi (de exemplu, grupul Strep. milleri) sfidează clasificarea simplă.

Prezentări ale pielii ale infecțiilor streptococice

Streptococii de grup A (GAS) sunt cauza majoră a celulitei, erizipelului și impetigo (pag. 1275 și 1277). Streptococii din grupele C și G provoacă celulită, în special la pacienții vârstnici, diabetici sau imunodeprimați. Infecția cu streptococ de grup B (GBS) este o problemă în creștere la vârste extreme.

Scarlatina streptococică

Streptococii din grupul A (sau ocazional din grupele C și G) care cauzează faringită, amigdalita sau alte infecții pot duce la scarlatina, dacă tulpina infectantă produce o exotoxină pirogenă streptococică. Frecvent la copiii de vârstă școlară, scarlatina poate apărea la adulții tineri care au contact cu copiii mici. Apare o erupție eritematoasă difuză, care se albește la presiune (Fig. 13.18A), clasic cu paloare circum-orală. Limba, acoperită inițial, devine roșie și umflată („limba de căpșuni" - Fig. 13.18B). Boala durează aproximativ 7 zile, erupția cutanată dispărând în 7-10 zile, urmată de o descuamare fină. Pot fi observate leziuni petechiale reziduale în fosa antecubitală („semnul Pastiei" - Fig. 13.18C).

Tratamentul implică terapia activă pentru infecția de bază (benzilpenicilină sau penicilină disponibilă pe cale orală) plus măsuri simptomatice.

Sindromul de șoc toxic streptococic

Aceasta este asociată cu infecții severe ale pielii cu streptococ de grup A (sau ocazional de grup C sau G) care produc una dintr-o varietate de toxine, cum ar fi exotoxina piogenă A. La fel ca toxina sindromului de șoc toxic stafilococic (vezi mai sus), acestea acționează ca superantigene, stimulând un răspuns dramatic al citokinelor. Inițial, o boală asemănătoare

gripei apare cu, în 50% din cazuri, semne de infecție localizată, care implică cel mai adesea pielea și țesuturile moi. O erupție cutanată eritematoasă slabă, în principal pe piept, rapidă

evoluează spre șoc circulator. Fără un management agresiv, se va dezvolta insuficiență multi-organică.

Trebuie întreprinsă resuscitarea cu fluide, cu terapie antibiotică antistreptococică parenterală, de obicei cu benzilpenicilină și un inhibitor proteic, cum ar fi clindamicina, pentru a inhiba producția de toxine. Imunoglobulina intravenoasă este de obicei administrată în plus. Dacă este prezentă fasciita necrozantă, aceasta trebuie tratată conform descrierii de la pagina 305 cu debridare urgentă.

T reponematoze

Sifilis

Această boală este descrisă la pagina 419.

Treponematoze endemice

Yaws

Rociul este o boală granulomatoasă, care implică în principal pielea și oasele; este cauzată de Treponema pertenue, care nu se poate distinge din punct de vedere morfologic și serologic de organismele cauzatoare ale sifilisului și pinta. Este important să se stabilească originea geografică și istoricul sexual al pacienților pentru a exclude o serologie de sifilis fals pozitivă din cauza infecțiilor treponemice endemice. Între 1950 și 1960, campaniile OMS au tratat peste 60 de milioane de oameni și au eradicat tianul din multe zone, dar boala a persistat în mod neregulat în zonele tropicale; a existat o renaștere în anii 1980 și 1990 în Africa de Vest și Centrală și Pacificul de Sud.

Organismele sunt transmise prin contactul corporal de la un pacient cu tiană infecțioasă prin abraziuni minore ale pielii altui pacient, de obicei un copil. După o perioadă de incubație de 3-4 săptămâni, la locul inoculării se dezvoltă un granulom proliferativ care conține numeroase treponeme. Această leziune primară este urmată de erupții secundare. În plus, pot exista leziuni periostale hipertrofice ale multor oase, cu rarefacție corticală subiacentă. Leziunile viciului tardiv se caracterizează prin modificări distructive care seamănă mult cu osteita și gingiile sifilisului terțiar și care se vindecă cu multe cicatrici și deformări. Investigațiile și managementul sunt prezentate în Caseta 13.43.

Boala dispare odată cu îmbunătățirea locuinței și curățeniei. În puține domenii ale medicinei au

Diagnosticul și tratamentul tianelor, pinta și bejel

Diagnosticul stadiilor incipiente

• Detectarea spirohetelor în exudatul leziunilor prin microscopie de pământ întunecat

Diagnosticul stadiilor latente și incipiente

• Teste serologice pozitive, ca și pentru sifilis (vezi Caseta 15.8, p. 421)

Tratamentul tuturor etapelor

• Injecție intramusculară unică de 1,2 g benzilpenicilină cu acțiune prelungită (de exemplu, benzatină)

chimioterapia și igiena îmbunătățită au obținut un succes atât de dramatic ca în controlul iaiului.

Pinta si bejel

Aceste două infecții treponemale apar la populațiile rurale sărace, cu standarde scăzute de igienă domestică, dar se găsesc în părți separate ale lumii. Au caracteristici comune, în special că se transmit prin contact, de obicei în cadrul familiei și nu sexual, iar în cazul bejelului, prin ustensile comune de mâncare și băut. Diagnosticul și gestionarea lor sunt ca și pentru iacă (vezi Caseta 13.43).

Pinta. Pinta este probabil cea mai veche dintre infecțiile treponemale umane. Se găsește doar în America de Sud și Centrală, unde incidența sa este în scădere. Infecția se limitează la piele. Leziunile precoce sunt papule solzoase sau pete discrome pe piele. Leziunile tardive sunt adesea depigmentate și desfigurante.

Bejel. Bejel este numele din Orientul Mijlociu pentru sifilisul non-veneric, care are o distribuție neregulată în Africa subsahariană, Orientul Mijlociu, Asia Centrală și Australia. A fost eradicată din Europa de Est. Transmiterea este cel mai frecvent din gura mamei sau a copilului, iar leziunea primară a mucoasei este rar observată. Leziunile precoce și tardive seamănă cu cele ale sifilisului secundar și terțiar (pp. 419-420) dar bolile cardiovasculare și neurologice sunt rare.

Ulcer tropical

Ulcerul tropical se datorează unei infecții bacteriene sinergice cauzate de o fusobacterie (F. ulcerans, un anaerob) și Treponema vincentii. Este comună în regiunile calde și umede. Ulcerul este cel mai frecvent la nivelul picioarelor inferioare și se dezvoltă ca o papule care se descompune rapid într-un ulcer dureros, bine definit. Baza ulcerului are un slough fault. Penicilina și metronidazolul sunt utile în stadiile incipiente, dar odihna, înălțarea și pansamentele sunt pilonii de bază ale tratamentului.

Ulcerul Buruli

Acest ulcer este cauzat de Mycobacterium ulcerans și apare pe scară largă în pădurile tropicale. În 1999, un sondaj în Ghana a găsit 6500 de cazuri; Există aproximativ 10 000 de cazuri în Africa de Vest în ansamblu.

Leziunea inițială este un mic nodul subcutanat pe braț sau picior. Aceasta se descompune pentru a forma un ulcer necrotic superficial, cu margini profund subminate, care se extinde rapid. Vindecarea poate apărea după 6 luni, dar formarea granulomului și fibroza însoțitoare provoacă contracturi și deformări. Pe podeaua ulcerului pot fi detectate aglomerări de bacili acido-rezistenți.

O combinație de rifampicină și streptomicină poate vindeca infecția. Țesutul infectat trebuie îndepărtat chirurgical. Campaniile de sănătate din Ghana s-au concentrat cu succes pe îndepărtarea precoce a nodulilor mici preulcerativi.

Infecții bacteriene sistemice

Bruceloză

Bruceloza este o infecție enzootică (adică endemică la animale). Deși sunt cunoscute șase specii de bacili Gram negativi Brucella, doar patru sunt importante pentru om: B. melitensis (capre, oi și cămile în Europa, în special în bazinul Mediteranei, Orientul Mijlociu, Africa, India, Asia Centrală și America de Sud), B. abortus (bovine, în principal în Africa, Asia și America de Sud), B. suis (porci în Asia de Sud) și B. canis (porcii). B. melitensis provoacă cea mai gravă boală; B. suis este adesea asociat cu formarea abceselor.

Animalele infectate pot excreta Brucella spp. în laptele lor pentru perioade prelungite, iar infecția umană este dobândită prin ingerarea de produse lactate contaminate (în special lapte nepasteurizat), carne nefiertă sau organe. Urina animală, fecalele, secrețiile vaginale și produsele uterine pot acționa ca surse de infecție prin piele abrazivă sau prin stropire și aerosoli în tractul respirator și conjunctivă.

Caracteristici clinice

Brucella spp. sunt organisme intracelulare care supraviețuiesc perioade lungi de timp în sistemul reticulo-endotelial. Aceasta explică multe dintre caracteristicile clinice, inclusiv cronicitatea bolii și tendința de recidivă, chiar și după terapia antimicrobiană.

Boala acută se caracterizează printr-o temperatură oscilantă ridicată, frig, letargie, dureri de cap, dureri articulare și musculare și dureri scrotale. Ocazional, există delir, dureri abdominale și constipație. Semnele fizice sunt nespecifice, de exemplu ganglionii limfatici măriți. Mărirea splinei poate duce la hipersplenism și trombocitopenie.

Infecția localizată (Fig. 13.19), care apare la aproximativ 30% dintre pacienți, este mai probabilă dacă diagnosticul și tratamentul sunt întârziate.

Diagnostic

Diagnosticul definitiv depinde de izolarea organismului. Hemoculturile sunt pozitive în 75-80% din infecțiile cauzate de B. melitensis și 50% din cele cauzate de B. abortus. Cultura de măduvă osoasă nu trebuie utilizată în mod obișnuit, dar poate crește randamentul diagnosticului, în special dacă au fost administrate antibiotice înainte de recoltarea probelor. Cultura LCR în neurobruceloză este pozitivă în aproximativ 30% din cazuri. Laboratorul trebuie alertat cu privire la un diagnostic suspect de bruceloză, deoarece organismul are tendința de a infecta lucrătorii de laborator și trebuie cultivat la un nivel de izolare îmbunătățit.

Serologia poate ajuta, de asemenea, diagnosticul. În zonele endemice, este necesar un singur titru ridicat de anticorpi de peste 1/320 sau o creștere de patru ori a titrului pentru a susține un diagnostic de infecție acută. De obicei, testul durează câteva săptămâni

Meningita

Hemoragie intracraniană sau subarahnoidiană Accident vascular cerebral

Mielopatie

Radiculopatie

Transpiratie urat mirositoare

Miocardită

Endocardita

Abcese splenice sau calcifiere Hepatită

Fig. 13.19 Caracteristicile clinice ale brucelozei.

Tratamentul brucelozei

Adulți cu boală nelocalizată

Doxiciclină 100 mg de două ori pe zi pe cale orală timp de 6 săptămâni plus gentamicină 5 mg/kg IV o dată pe zi timp de 7 zile

sau

Doxiciclină 100 mg de două ori pe zi plus rifampicină 600-900 mg oral o dată pe zi timp de 6 săptămâni

Boala osoasa

Doxiciclină 100 mg de două ori pe zi plus rifampicină 600-900 mg o dată pe zi oral timp de 6 săptămâni plus gentamicină 5 mg/kg IV o dată pe zi timp de 7 zile

sau

Ciprofloxacină 750 mg de două ori pe zi pe cale orală plus rifampicină 600-900 mg pe cale orală o dată pe zi timp de 3 luni

Neurobruceloza

Doxiciclină 100 mg de două ori pe zi plus rifampicină 600-900 mg oral o dată pe zi timp de 6 săptămâni plus ceftriaxonă 2 g IV de două ori pe zi până când LCR este clar (deși susceptibilitatea trebuie confirmată deoarece sensibilitatea la cefalosporinele de generația a treia variază între tulpini)

Endocardita

Aproape întotdeauna are nevoie de intervenție chirurgicală plus

Doxiciclină 100 mg de două ori pe zi, rifampicină 600-900 mg oral o dată pe zi și co-trimoxazol 5 mg/kg component trimetoprim timp de 6 luni plus gentamicina 5 mg/kg IV o dată pe zi timp de 2-4 săptămâni

Sarcina

Rifampicină 600-900 mg pe cale orală o dată pe zi și co-trimoxazol 5 mg/kg component trimetoprim timp de 4 săptămâni, dar prudență în ultima săptămână de sarcină din cauza deplasării bilirubinei din albumină de către medicamente și a riscului de kernicterus la făt pozitiv, dar ar trebui să detecteze eventual 95% din infecțiile acute.

management

Aminoglicozidele prezintă activitate sinergică cu tetraciclinele împotriva brucelei. Regimurile de tratament pentru diferite forme de bruceloză sunt prezentate în Caseta 13.44.

Infecții cu Borrelia

Borrelia sunt bacterii spirohetale flagelate care infectează oamenii după mușcăturile de căpușe sau păduchi. Ele provoacă o varietate de infecții umane în întreaga lume (Caseta 13.45).

boala Lyme

Boala Lyme (numită după orașul Old Lyme din Connecticut, SUA) este cauzată de B. burgdorferi, care apare în SUA, Europa, Rusia, China, Japonia și Australia. În Europa, sunt întâlnite și două genospecii suplimentare, B. afzelii și B. garinii. Rezervorul infecției sunt căpușe ixodide (dure) care se hrănesc cu o varietate de mamifere mari, în special căprioare. Păsările pot răspândi căpușe pe o suprafață largă. Organismul se transmite la om prin mușcătura de căpușe infectate; Formele larvare, nimfale și adulte sunt toate capabile să răspândească infecția.

Ehrlichioza este o co-infecție comună cu boala Lyme (Anaplasma phagocytophila, anaplasmoza granulocitară umană (HGA); Ehrlichia chaffeensis, ehrlichioza monocitară umană (HME)).

Caracteristici clinice

Există trei etape ale bolii. Progresul poate fi oprit în orice stadiu.

• Boală localizată precoce. Trăsătura caracteristică este o reacție a pielii în jurul locului mușcăturii căpușei, cunoscută sub numele de eritem migran (Fig. 13.20). Inițial, un roșu

macula sau papula „ochi de taur" apare la 2-30 de zile după mușcătură. Apoi se mărește periferic cu limpezire centrală și poate persista luni de zile. Formele atipice sunt destul de frecvente. Leziunea nu este patognomonică a bolii Lyme, deoarece leziuni similare pot apărea după mușcăturile de căpușe în zonele în care boala Lyme nu apare. Alte manifestări acute, cum ar fi febră, cefalee și limfadenopatie regională, pot apărea cu sau fără erupție cutanată.

Boală diseminată precoce. Diseminarea are loc prin fluxul sanguin și limfatic. Poate exista o reacție sistemică cu stare de rău, artralgie și ocazional zone metastatice de eritem migran (vezi Fig. 13.20). Implicarea neurologică poate urma săptămâni sau luni după infecție. Caracteristicile comune includ meningita limfocitară, paralizia nervilor cranieni (în special paralizia nervului facial unilateral sau bilateral) și neuropatia periferică. Radiculopatia, adesea dureroasă, se poate prezenta la un an sau mai mult de la infecția inițială. Cardita, uneori însoțită de defecte de conducere atrioventriculară, nu este neobișnuită în SUA, dar pare a fi rară în Europa.

Boala târzie. Manifestările tardive includ artrita, polinevrita și encefalopatia. Artrita prelungită, care afectează în special articulațiile mari și implicarea parenchimului cerebral care cauzează neuropsihiatrie

pot apărea anomalii, dar sunt rare în Marea Britanie. Acrodermatita chronica atrophicans este o complicație tardivă neobișnuită, observată mai frecvent în Europa decât în America de Nord. La periferie apare o decolorare aluoasă, neregulată, ducând în cele din urmă la o piele atrofică strălucitoare. Leziunile sunt ușor confundate cu cele ale bolii vasculare

periferice. La pacienții dintr-o zonă endemică sau cu factori de risc, care au paralizie a nervului facial, trebuie luată în considerare boala Lyme.

Diagnostic

Diagnosticul de borelioză Lyme precoce este adesea clinic. Cultura din materialul de biopsie nu este în general disponibilă, are un randament scăzut și poate dura mai mult de 6 săptămâni. Detectarea anticorpilor este adesea negativă la începutul cursului bolii, dar sensibilitatea crește la 90100% în boala diseminată sau tardivă. Imunofluorescența sau ELISA pot da reacții fals pozitive într-o serie de afecțiuni, inclusiv alte infecții spirohetale, mononucleoză infecțioasă, artrita reumatoidă și lupus eritematos sistemic (LES). Tehnicile de imunoblot (Western blot) sunt mai specifice și, deși sunt solicitante din punct de vedere tehnic, ar trebui folosite pentru a confirma diagnosticul. Detectarea ADN-ului microorganismelor prin PCR a fost aplicată în sânge, urină, LCR și biopsii ale pielii și sinoviului.

management

Dovezi recente sugerează că pacienții asimptomatici cu teste de anticorpi pozitive nu ar trebui tratați. Cu toate acestea, eritemul migrant necesită întotdeauna terapie, deoarece organismele pot persista și pot provoca boli progresive, chiar dacă leziunile cutanate se rezolvă. Terapia standard constă într-o cură de 14 zile de doxiciclină (200 mg pe zi) sau amoxicilină (500 mg de 3 ori pe zi). Aproximativ 15% dintre pacienții cu boală precoce vor dezvolta o reacție ușoară Jarisch-Herxheimer (JHR) în primele 24 de ore de terapie (p. 421). La femeile însărcinate și copiii mici, sau la cei alergici la amoxicilină și doxiciclină, poate fi utilizat un tratament de 14 zile cu cefuroximă axetil (500 mg de două ori pe zi) sau eritromicină (250 mg de 4 ori pe zi).

Boala diseminată și artrita necesită terapie pentru cel puțin 28 de zile. Artrita poate răspunde slab și pot fi necesare cursuri prelungite sau repetate. Neuroborrelioza este tratată cu p-lactamă parenterală

antibiotice timp de 3-4 săptămâni; cefalosporinele pot fi superioare penicilinei în această situaţie.

Prevenirea

Îmbrăcămintea de protecție și insecticidele trebuie folosite în zonele infestate de căpușe. Deoarece riscul de transmitere borelială este mai mic în primele ore ale hranei cu sânge, este recomandabilă îndepărtarea promptă a căpușelor. Din păcate, căpușele larvare și nimfale sunt mici și este posibil să nu fie observate. Acolo unde riscul de transmitere este mare, s-a demonstrat că o singură doză de 200 mg de doxiciclină, administrată în 72 de ore de la expunere, previne eritemul migran. A fost dezvoltat un vaccin OspA recombinant, dar retras din cauza efectelor secundare.

Febră recidivantă transmisă de păduchi

Păduchiul corpului uman, Pediculus humanus, provoacă mâncărime. Borreliae (B. recurrentis) sunt eliberate de păduchii infectați atunci când sunt zdrobiți în timpul zgârierei, ceea ce inoculează și borreliae în piele. Boala apare la nivel mondial, febra epidemică cu recidivă cel mai des întâlnită în Africa Centrală/ de Est și America de Sud.

Borreliele se înmulțesc în sânge, unde sunt abundente în fazele febrile, și invadează majoritatea țesuturilor, în special ficatul, splina și meningele. Hepatita și trombocitopenia sunt frecvente.

Caracteristici clinice

Debutul este brusc cu febră. Temperatura se ridică la 39,5-40,5°C, însoțită de o tahicardie, cefalee, dureri generalizate, conjunctive injectate (Fig. 13.21) și, frecvent, o erupție petechială, epistaxis și herpes labial. Pe măsură ce boala progresează, ficatul și splina devin frecvent sensibile și palpabile, iar icterul este frecvent. Pot exista hemoragii seroase și intestinale severe, confuzie mentală și meningism. Febra se termină în criză între a 4-a și a 10-a zi, adesea asociată cu transpirație abundentă, hipotensiune arterială și insuficiență circulatorie și cardiacă. S-ar putea să nu mai existe febră dar, la o proporție de pacienți, după o perioadă febrilă de aproximativ 7 zile, apar una sau mai multe recăderi, care sunt de obicei mai ușoare și mai puțin prelungite. În lipsa unui tratament specific, rata mortalității este de până la 40%, mai ales în rândul vârstnicilor și subnutriți.

Investigatii si management

Organismele sunt evidențiate în sânge în timpul febrei, fie prin microscopia întunecată a unui film umed, fie în pelicule groase și subțiri colorate cu Wright-Giemsa.

Fig. 13.21 Febră recidivantă transmisă de păduchi. Conjunctiva injectată.

Problemele tratamentului sunt de a eradica organismul, de a minimiza JHR severă care urmează inevitabil după chimioterapie de succes și de a preveni recăderile. Cel mai sigur tratament este penicilina procaină 300 mg IM, urmată a doua zi de 0,5 g tetraciclină. Tetraciclina singură este eficientă și previne recidiva, dar poate provoca o reacție mai gravă. Doxiciclina 200 mg o dată pe cale orală în locul tetraciclinei are avantajul de a fi, de asemenea, curativă pentru tifos, care însoțește adesea epidemiile de febră recidivante. JHR este cel mai bine gestionat într-o unitate cu dependență ridicată, cu asistență medicală și îngrijire medicală expertă.

Pacientul, îmbrăcămintea și toate contactele trebuie să fie eliberate de păduchi, ca în tifosul epidemic.

Febră recidivantă transmisă de căpușe

Căpușele moi (Ornithodoros spp.) transmit B. duttonii (și alte câteva specii de borrelia) prin salivă în timp ce se hrănesc cu gazda lor. Oamenii care dorm în case de noroi sunt în pericol, deoarece căpușa se ascunde în crăpături în timpul zilei și se hrănește cu oameni în timpul nopții. Rozătoarele sunt rezervorul în toate părțile lumii, cu excepția Africii de Est, unde oamenii sunt rezervorul. Manifestările clinice sunt similare cu cele observate cu boala transmisă de păduchi, dar spirochetele sunt detectate la mai puțini pacienți la microscopia în câmp întunecat. Este necesar un curs de 7 zile (datorită unei rate mai mari de recidivă decât în febra recidivă transmisă de păduchi) de tratament fie cu tetraciclină (500 mg de 4 ori pe zi) fie cu eritromicină (500 mg de 4 ori pe zi).

Leptospiroza

Microbiologie și epidemiologie

Leptospiroza este una dintre cele mai frecvente boli zoonotice, favorizată de un climat tropical și de inundații în timpul musonului, dar care apare în întreaga lume. Leptospirele sunt organisme strâns încolăcite, asemănătoare firului, cu lungimea de aproximativ 5-7 pm, care sunt mobil active; fiecare capăt este îndoit într-un cârlig. Leptospira interrogans este patogenă pentru oameni. Genul poate fi separat în mai mult de 200 de serovariuri (subtipuri) aparținând la 23 de serogrupuri.

Leptospiroza pare să fie omniprezentă în viața sălbatică și la multe animale domestice. Organismele persistă la nesfârșit în tubii contorți ai rinichilor și sunt aruncate în urină în număr masiv, dar infecția este asimptomatică la gazdă. Cele mai frecvente gazde sunt rozătoarele, în special șobolanul comun (Rattus norvegicus). Serogrupuri leptospirale particulare sunt asociate cu gazde animale caracteristice; de exemplu, L. ictero-hemorrhagiae este parazitul clasic al șobolanilor și L. canicola al câinilor. Există totuși o suprapunere considerabilă în asocierile gazdă-serogrup.

Leptospirele pot pătrunde în gazdele lor umane prin pielea intacte sau prin membranele mucoase, dar intrarea este facilitată de tăieturi și abraziuni. Scufundarea prelungită în apă contaminată va favoriza și invazia, deoarece spirochetul poate supraviețui în apă luni de zile. Leptospiroza este frecventă la tropice și, de asemenea, la pasionații de sporturi de apă dulce.

Caracteristici clinice

După o bacteriemie relativ scurtă, organismele invadatoare sunt distribuite în tot organismul, în principal în rinichi, ficat, meninge și creier. Perioada de incubație este în medie de 1-2 săptămâni. Pot fi identificate patru sindroame clinice principale, iar caracteristicile clinice pot implica mai multe sisteme de organe diferite (Fig. 13.22).

Leptospiroza bacteriemică

Bacteremia cu orice serogrup poate produce o boală nespecifică cu febră mare, slăbiciune, dureri musculare și sensibilitate (în special ale gambei și spatelui), dureri de cap intense și fotofobie și uneori diaree și vărsături. Congestia conjunctivală este singurul semn fizic notabil. Boala se termină după aproximativ 1 săptămână, sau se contopește într-una dintre celelalte forme de infecție.

Meningita aseptică

Asociată clasic cu infecția cu L. canicola, această boală este foarte greu de distins de meningita virală. Conjunctiva poate fi congestionată, dar nu există alte semne de diferențiere. Indicii de laborator includ o leucocitoză neutrofilă, LFT anormale și prezența ocazională a albuminei și a jeturilor în urină.

Leptospiroza icterică (boala Weil)

Mai puțin de 10% dintre infecțiile simptomatice duc la boală icterică severă. Boala Weil este un eveniment dramatic care pune viața în pericol, caracterizat prin febră, hemoragii, icter și insuficiență renală. Hiperemia conjunctivală este o caracteristică frecventă. Pacientul poate avea o erupție cutanată eritematoasă maculară tranzitorie, dar modificările caracteristice ale pielii sunt purpura și zone mari de vânătăi. În cazurile severe pot apărea epistaxis, hematemeză și melaena sau sângerare în spațiile pleurale, pericardice sau subarahnoidiene. Trombocitopenia, probabil legată de activarea celulelor endoteliale cu aderență și agregare plachetară, este prezentă în 50% din cazuri. Icterul este profund și ficatul este mărit, dar de obicei există puține dovezi de insuficiență hepatică sau encefalopatie. Insuficiența renală, cauzată în primul rând de afectarea perfuziei renale și necroza tubulară acută, se manifestă sub formă de oligurie sau anurie, cu prezența albuminei, sângelui și gipsului în urină.

Boala Weil poate fi asociată și cu miocardită, encefalită și meningită aseptică. Uveita și irita pot apărea la câteva luni după recuperarea clinică aparentă.

Sindromul pulmonar

Acest sindrom a fost de mult recunoscut în Orientul Îndepărtat și a fost descris în timpul unui focar de leptospiroză în Nicaragua. Se caracterizează prin hemoptizie, infiltrate pulmonare neregulate pe radiografia toracică și insuficiență respiratorie. Se pot dezvolta consolidarea pulmonară bilaterală totală și SDRA (p. 192) cu disfuncție multi-organică, cu o mortalitate ridicată (peste 50%).

Diagnostic

O leucocitoză polimorfonucleară este însoțită în infecția severă de trombocitopenie și niveluri sanguine crescute ale creatinkinazei. La pacienții cu icter, există hepatită și timpul de protrombină poate fi prelungit. LCR în meningita leptospirală prezintă un răspuns

celular variabil, un nivel de proteine moderat crescut și un conținut normal de glucoză. Insuficiența renală acută datorată nefritei interstițiale este frecventă.

În zonele tropicale, dengue, malaria, febra tifoidă, tifosul și infecția cu hantavirus sunt diagnostice diferențiale importante.

Diagnosticul definitiv al leptospirozei depinde de izolarea organismului, de teste serologice sau de detectarea ADN-ului specific. În general, însă, este probabil subdiagnosticat.

Hemoculturile sunt cel mai probabil să fie pozitive dacă sunt luate înainte de a zecea zi de boală. Sunt necesare medii speciale și este posibil ca culturile să fie incubate timp de câteva săptămâni.

Leptospirele apar în urină în timpul celei de-a doua săptămâni de boală, iar la pacienții netratați pot fi recuperate pe cultură timp de câteva luni.

Testele serologice sunt diagnostice dacă se demonstrează seroconversia sau o creștere de patru ori a titrului. Testul de aglutinare microscopică (MAT) este testul de elecție și poate deveni pozitiv până la sfârșitul primei săptămâni. IgM ELISA și tehnicile imunofluorescente sunt, totuși, mai ușor de efectuat, în timp ce testele imunocromatografice rapide sunt specifice, dar de sensibilitate doar moderată în prima săptămână de boală.

Detectarea ADN-ului leptospiral prin PCR este posibilă în sânge la începutul bolii simptomatice și în urină din a opta zi de boală și timp de multe luni după aceea.

Management si prevenire

Îngrijirea generală a pacientului este extrem de importantă. Transfuzia de sânge pentru hemoragie și atenția atentă la insuficiența renală, cauza obișnuită a decesului, sunt deosebit de importante. Insuficiența renală este potențial reversibilă cu un sprijin adecvat, cum ar fi dializa. Regimul antimicrobian optim nu a fost stabilit. Majoritatea infecțiilor sunt autolimitate. Terapia fie cu doxiciclină orală (100 mg de două ori pe zi timp de 1 săptămână) fie penicilină intravenoasă (900 mg de 4 ori pe zi timp de 1 săptămână) este eficientă, dar poate să nu prevină dezvoltarea insuficienței renale. Ceftriaxona parenterală (1 g pe zi) este la fel de eficientă ca penicilina. O reacție Jarisch-Herxheimer poate apărea în timpul tratamentului, dar este de obicei ușoară. Uveita este tratată cu o combinație de antibiotice sistemice și corticosteroizi locali. Utilizarea de rutină a corticosteroizilor nu are niciun rol în gestionarea leptospirozei.

Studiile efectuate în personalul militar au arătat că infecția cu L. interrogans poate fi prevenită prin administrarea profilactică de doxiciclină 200 mg săptămânal.

Ciuma

Ciuma este cauzată de Yersinia pestis, un mic bacil Gram negativ care este răspândit între rozătoare de către puricii lor. Dacă șobolanii domestici se infectează, puricii infectați pot mușca oamenii. Vânătorii și vânătorii pot contracta ciumă din manipularea rozătoarelor. În stadiile târzii ale ciumei umane, Y. pestis poate fi expectorat și răspândit între oameni prin picături, provocând „ciumă pneumonică”.

Epidemiile de ciumă, cum ar fi „Moartea Neagră”, au apărut încă din cele mai vechi timpuri. Se spune adesea că primul semn de ciumă este apariția șobolanilor morți. Focarele de ciumă sunt răspândite pe scară largă în întreaga lume, inclusiv în SUA; cazuri umane sunt raportate din aproximativ zece ţări pe an (Fig. 13.23).

Y. pestis este o armă biologică potențială datorită capacității sale de producție în masă și transmitere de aerosoli,

| | Rare sau suspectat

transmitere

Fig. 13.23 Focurile de transmitere a ciumei. Reproduce cu permisiunea OMS.și rata mare de mortalitate asociată cu ciuma pneumonică.

Caracteristici clinice

Organismele inoculate prin piele sunt duse rapid la ganglionii limfatici drenați, unde provoacă un răspuns inflamator sever care poate fi hemoragic. Dacă infecția nu este controlată, apare septicemia și se dezvoltă leziuni necrotice, purulente sau hemoragice în multe organe. Urmează oliguria și șocul, iar coagularea intravasculară diseminată poate duce la hemoragie pe scară largă. Inhalarea Y. pestis provoacă alveolită. Perioada de incubație este de 3-6 zile, dar mai scurtă în ciuma pneumonică.

Ciuma bubonică

În aceasta, cea mai frecventă formă a bolii, debutul este de obicei brusc, cu rigoare, febră mare, piele uscată și cefalee severă. În curând, încep durerea și umflarea la locul ganglionilor limfatici afectați. Inghina este cel mai frecvent loc al acestui „bubo”, format din ganglionii limfatici umflați și țesutul înconjurător. Unele infecții sunt relativ ușoare, dar, la majoritatea pacienților, toxemia crește rapid, cu puls rapid, hipotensiune arterială și confuzie psihică. Splina este de obicei palpabilă.

Ciuma septicemică

Cei care nu prezintă un bubo se deteriorează de obicei rapid și au o mortalitate ridicată. Bătrânii sunt mai predispuși la această formă de boală. Pacientul este toxic și poate prezenta simptome gastrointestinale, cum ar fi greață, vărsături, dureri abdominale și diaree. Poate apărea DIC, manifestată prin sângerare din diferite orificii sau locuri de puncție, împreună cu echimoze. Hipotensiunea arterială, șocul, insuficiența renală și SDRA pot duce la o deteriorare suplimentară. Meningita, pneumonia și expectorația sputei

colorate de sânge care conțin Y. pestis pot complica ciuma septicemică sau, uneori, bubonică.

Ciuma pneumonică

În urma infecției primare a plămânului, debutul bolii este foarte brusc, cu tuse și dispnee. Pacientul expectorează în curând spută abundentă pătată de sânge, spumoasă, foarte infecțioasă, devine cianozată și moare. Radiologia toracică evidențiază infiltrate bilaterale care pot fi nodulare și evoluează spre un tablou asemănător SDRA.

Investigatii

Organismul poate fi cultivat din sânge, spută și aspirate de bubo. Pentru un diagnostic rapid, pe frotiurile din aceste locuri se aplică petele Gram, Giemsa și Wayson (acesta din urmă conținând albastru de metilen). Y. pestis este văzut ca cocobacili cu colorare bipolară, uneori denumiți ca având un aspect de „ac de siguranță”. Frotiurile sunt de asemenea supuse detectării antigenului prin imunofluorescență, folosind anticorpi specifici antigenului F1 Y. pestis. Diagnosticul poate fi confirmat prin seroconversie sau un singur titru ridicat (> 128) de anticorpi anti-F1 în ser. Detectarea ADN-ului prin PCR este în curs de evaluare.

Ciuma este o boală notificată conform reglementărilor internaționale de sănătate (p. 147).

management

În cazul în care diagnosticul este suspectat din motive clinice și epidemiologice, tratamentul trebuie început imediat ce, sau chiar înainte, probele au fost recoltate pentru laborator.

diagnostic. Streptomicina (1 g de două ori pe zi) sau gentamicina (1 mg/kg de 3 ori pe zi) este medicamentul de elecție. Tetraciclina (500 mg de 4 ori pe zi) și cloramfenicolul (12,5 mg/kg de 4 ori pe zi) sunt alternative. Fluorochinolonele (ciprofloxacina și levofloxacina) pot fi la fel de eficiente, dar există mai puțină experiență clinică. Tratamentul poate fi necesar și pentru insuficiența circulatorie acută, DIC și hipoxie.

Prevenirea și controlul infecțiilor

Șobolanii și puricii trebuie controlați. În zonele endemice, oamenii ar trebui să evite manipularea și jupuirea animalelor sălbatice. Pacientul trebuie izolat în primele 48 de ore sau până când începe ameliorarea clinică. Însoțitorii trebuie să poarte halate, măști și mănuși. Persoanele simptomatice sau asimptomatice expuse care au fost în contact strâns cu un pacient cu ciuma pneumonică trebuie să primească profilaxie cu antibiotice post-expunere (doxiciclină 100 mg sau ciprofloxacină 500 mg de două ori pe zi) timp de 7 zile.

Un vaccin ucis cu formol este disponibil pentru cei cu risc profesional, dar oferă puțină protecție împotriva ciumei pneumonice. Un vaccin subunitar recombinant (antigeni proteici F1 + V) este în curs de dezvoltare.

Listerioza

Listeria monocytogenes este un bacil Gram pozitiv de mediu care poate contamina alimentele. Focarele au fost asociate cu legume crude, brânzeturi moi, pui insuficient fiert, pește, carne și pateuri. Bacteria demonstrează „îmbogățire la rece", depășind alte bacterii contaminante în timpul refrigerarii. Deși la persoanele imunocompetente au fost raportate focare de gastroenterită transmise de alimente, Listeria provoacă infecții invazive mai semnificative, în special în timpul sarcinii, vârstnicilor (peste 55 de ani) și imunodeprimați.

În sarcină, pe lângă simptomele sistemice de febră și mialgii, listerioza provoacă corioamnionită, decese fetale, avorturi și infecții neonatale. La alți indivizi susceptibili, provoacă boli sistemice din cauza bacteriemiei fără simptome focale. Meningita, similară cu alte meningite bacteriene, dar cu glucoză normală din LCR, este următoarea manifestare cea mai frecventă; LCR prezintă de obicei neutrofile crescute, dar ocazional doar celulele mononucleare sunt crescute (p. 1201).

Investigatii si management

Diagnosticul se face prin cultură de sânge și LCR. Organismul crește ușor în medii de cultură.

Cel mai eficient regim constă dintr-o combinație de aminopenicilină intravenoasă (amoxicilină sau ampicilină) plus o aminoglicozidă. O combinație de sulfametoxazol/trimetoprim poate fi utilizată la cei cu alergie la penicilină. Cefalosporinele nu sunt de folos în această infecție, deoarece organismul este în mod inerent rezistent, un aspect important atunci când se tratează empiric meningita.

Tratamentul corect al alimentelor înainte de a mânca este cheia pentru prevenirea listeriozei. Femeile însărcinate sunt sfătuite să evite produsele cu risc ridicat, inclusiv brânzeturile moi.

Febre tifoidă și paratifoidă (enterice).

Febra tifoidă și paratifoidă, care se transmit pe cale fecal-orală, sunt cauze importante de febră în India, Africa sub-sahariană și America Latină. În altă parte, sunt relativ rare. Febrele enterice sunt cauzate de infecția cu Salmonella typhi și S. paratyphi A și B. După câteva zile de bacteriemie, bacilii se localizează, în principal în țesutul limfoid al intestinului subțire, rezultând leziuni tipice în plasturii și foliculii lui Peyer. Acestea se umflă la început, apoi se ulcerează și de obicei se vindecă. După recuperarea clinică, aproximativ 5% dintre pacienți devin purtători cronici (adică continuă să excrete bacteriile după 1 an); bacilii pot trăi în vezica biliară luni sau ani și trec intermitent în scaun și, mai rar, în urină.

Caracteristici clinice

Febra tifoidă

Caracteristicile clinice sunt prezentate în Caseta 13.46. Perioada de incubaţie este de obicei de aproximativ 10-14 zile, dar poate fi mai lungă, iar debutul poate fi insidios. Temperatura crește într-o scară timp de 4 sau 5 zile cu stare de rău, creșterea durerilor de cap, somnolenţă și dureri la nivelul membrelor. Constipaţia poate fi cauzată de umflarea ţesutului limfoid din jurul joncţiunii ileocecale, deși la copii diareea și vărsăturile pot fi proeminente la începutul bolii. Pulsul este adesea mai lent decât ar fi de așteptat de la înălțimea temperaturii, adică o relativă bradicardie.

La sfârșitul primei săptămâni, poate apărea o erupție cutanată pe partea superioară a abdomenului și pe spate sub formă de pete rare, ușor înălțate, de culoare roșie, care se estompează la presiune. De obicei, este vizibil doar pe pielea albă. Apar tuse și epistaxis. În jurul zilei a 7-10, splina devine palpabilă. Constipatia este apoi succedata de diaree si distensie abdominala cu sensibilitate. Se pot dezvolta bronșită și delir. Dacă nu este tratat, până la sfârșitul celei de-a doua săptămâni pacientul poate fi profund bolnav.

Febra paratifoida

Cursul tinde să fie mai scurt și mai ușor decât cel al febrei tifoide și debutul este adesea mai brusc cu enterita acută. Erupția poate fi mai abundentă, iar complicaţiile intestinale mai puţin frecvente.

Complicații

Acestea sunt prezentate în Caseta 13.47. Hemoragia de la sau o perforare a plasturilor Peyer ulcerate poate apărea la sfârșitul celei de-a doua săptămâni sau în timpul celei de-a treia săptămâni de boală. O scădere a temperaturii la niveluri normale sau subnormale poate fi fals liniştitoare la pacienţii cu hemoragie intestinală. Complicații suplimentare pot

Prima săptămână

Durere de cap

Mialgie

Bradicardie relativă

Sfârșitul primei săptămâni

Pete trandafirii pe trunchi • Distensie abdominală

Splenomegalie • Diaree

Tuse

Sfârșitul celei de-a doua săptămâni

Delirium, complicații, apoi comă și moarte (dacă nu este tratată)

Perforație • Hemoragie

Focare septicemice

Infecție osoasă și articulară • Colecistita

Meningita

Fenomene toxice

Miocardită • Nefrită

Transportul cronic

Transport persistent al vezicii biliare

implică aproape orice viscos sau sistem din cauza septicemiei prezente în prima săptămână. Infecția oaselor și articulațiilor este frecventă la copiii cu drepanocitoză.

Investigatii

În prima săptămână, diagnosticul poate fi dificil deoarece, în această etapă invazivă cu bacteriemie, simptomele sunt cele ale unei infecții generalizate fără caracteristici localizatoare. O hemoleucogramă poate fi utilă, deoarece există de obicei o leucopenie. Hemocultura este cea mai importantă metodă de diagnostic. Fecalele conțin organismul mai frecvent în a doua și a treia săptămână.

management

Terapia cu antibiotice trebuie să fie ghidată de teste de sensibilitate in vitro. Cloramfenicolul (500 mg de 4 ori pe zi), ampicilina (750 mg de 4 ori pe zi) și co-trimoxazol (2 comprimate sau echivalent IV de două ori pe zi) își pierd efectul din cauza rezistenței în multe zone ale lumii, în special în India și Asia de Sud-Est. Fluorochinolonele sunt medicamentele de elecție (de exemplu ciprofloxacină 500 mg de două ori pe zi) dacă organismul este susceptibil, dar rezistența este frecventă, în special în subcontinentul indian și, de asemenea, în Marea Britanie. Cefalosporinele cu spectru extins (ceftriaxonă și cefotaximă) sunt alternative utile, dar au o rată de eșec a tratamentului ușor crescută. Azitromicina (500 mg o dată pe zi) este o alternativă atunci când rezistența la fluorochinolone este prezentă, dar nu a fost validată în boala severă. Tratamentul trebuie continuat timp de 14 zile. Pirexia poate persista până la 5 zile după începerea terapiei

specifice. Chiar și cu chimioterapie eficientă, există încă pericolul de complicații, recrudescență a bolii și dezvoltarea unei stări de purtător.

Purtătorii cronici au fost tratați anterior timp de 4 săptămâni cu ciprofloxacină, dar pot necesita un agent alternativ și o durată, conform testării sensibilității antimicrobiene. Colecistectomia poate fi necesară.

Prevenirea

Condițiile de salubritate și de viață îmbunătățite reduc incidența tifoidului. Călătorii în țările în care infecțiile enterice sunt endemice ar trebui să fie inoculați cu unul dintre cele trei vaccinuri tifoide disponibile (două injectabile inactivate și unul oral viu atenuat).

Tularemie

Tularemia este în primul rând o boală zoonotică a emisferei nordice. Este cauzată de un bacil Gram negativ foarte infecțios, Francisella tularensis. F. tularensis este transmis transovarian (asigurând transmiterea de la părinte la descendență) în căpușe, ceea ce permite persistența în natură fără a necesita absolută un rezervor animal infectat. Este o armă potențială pentru bioterorism. Iepurii sălbatici, rozătoarele și câinii sau pisicile domestice sunt câteva dintre numeroasele rezervoare potențiale, iar căpușele, țânțarii sau alte muște care mușcă sunt vectorii.

Infecția este introdusă fie prin mușcătură de artropod sau animal, fie prin contact cu animalele infectate, sol sau apă prin abraziuni ale pielii. Aceasta are ca rezultat cea mai comună varietate „ulceroglandulară” a bolii (70—80%), caracterizată prin ulcerații ale pielii cu limfadenopatie regională. Există, de asemenea, o formă pur „glandulare”. Alternativ, inhalarea aerosolilor infectați poate duce la tularemie pulmonară, prezentând ca pneumonie. Rareori, portalul de intrare a infecției poate fi conjunctiva, ceea ce duce la o conjunctivită nodulară, ulcerată, cu limfadenopatie regională (o formă „oculo-glandulară”).

Investigatii si management

Demonstrarea unui singur titru ridicat (> 1 : 160) sau a unei creșteri de patru ori în 2-3 săptămâni în testul de aglutinare a tubului de tularemie confirmă diagnosticul. Producția bacteriană din leziuni este extrem de slabă. Metodele de detectare a ADN-ului pentru a permite diagnosticarea rapidă sunt în curs de dezvoltare.

Tratamentul constă într-o cură de 7-10 zile de aminoglicozide parenterale, streptomicina (7,5-10 mg/kg de două ori pe zi) sau gentamicină (1,7 mg/kg de 3 ori pe zi). F. tularensis nu este susceptibil la majoritatea celorlalte antibiotice.

Melioidoza

Melioidoza este cauzată de Burkholderia pseudomallei, un saprofit care se găsește în sol și apă (câmpurile de orez). Infecția se face prin inoculare sau inhalare, ducând la bacteriemie, care este urmată de formarea de abcese în plămâni, ficat și splină. Pacienții cu diabet, pietre

la rinichi, talasemie sau arsuri severe sunt deosebit de sensibili. Boala este cea mai frecventă în India de Sud, Asia de Est și nordul Australiei și are o mortalitate semnificativă. Boala poate apărea la mulți ani sau decenii după expunerea inițială.

Caracteristici clinice

Există febră mare, prostrație și uneori diaree, cu semne de pneumonie și mărire a ficatului și a splinei. Radiografia toracică seamănă cu cea a tuberculozei cazeoase acute. În formele mai cronice, abcesele multiple apar în țesutul subcutanat și os, iar pierderea profundă este o problemă majoră.

Investigatii si management

Cultura de sânge, spută sau puroi poate produce B. pseudomallei. Testarea hemaglutinarii indirecte poate fi de ajutor calatorilor; cu toate acestea, majoritatea oamenilor din zonele endemice sunt seropozitive.

În boala acută, tratamentul prompt, fără a aștepta confirmarea prin cultură, poate fi salvator. Se administrează timp de 2-3 săptămâni ceftazidimă 100 mg/kg (2 g de 3 ori pe zi), imipenem 50 mg/kg (1 g de 4 ori pe zi) sau meropenem (0,5-1 g de 3 ori pe zi). Aceasta este urmată de terapia de întreținere cu doxiciclină 200 mg pe zi, plus co-trimoxazol (sulfametoxazol 1600 mg plus trimetoprim 320 mg de două ori pe zi) timp de minim 12 săptămâni. Abcesele trebuie drenate chirurgical.

Infecții cu actinomicete

Nocardioza

Nocardioza este o infecție bacteriană Gram pozitivă neobișnuită, cauzată de actinomicetele aerobe din genul Nocardia găsite în sol. Infecția apare cel mai frecvent prin inoculare traumatică directă sau ocazional prin inhalare sau ingestie. Nocardioza poate duce la ulcere sau noduli cutanați localizați, cel mai adesea la membrele inferioare. Infecția cronică distructivă în țările tropicale poate duce la actinomicetom, care implică țesuturile moi cu pătrundere ocazională în os. Actinomycetomul poate fi cauzat și de alte bacterii, iar un sindrom clinic similar, denumit eumicetom, este cauzat de ciuperci (p. 382). Infecția sistemică cu Nocardia, cel mai probabil la indivizii imunocompromiși, are ca rezultat boală supurată cu abcese pulmonare și cerebrale.

La microscopie, Nocardia spp. apar ca baghete Gram-pozitive lungi, filamentoase, ramificate, care sunt, de asemenea, slab acido-rezistente. Sunt ușor de crescut în cultură, dar necesită incubație prelungită.

Tratamentul este ghidat de teste de susceptibilitate. Infecția sistemică necesită de obicei combinații de ceftriaxonă, meropenem, amikacină și co-trimoxazol, adesea timp de 6-12

luni sau mai mult. Abcesele sunt drenate chirurgical atunci când acest lucru este fezabil. Infecția cutanată localizată este de obicei tratată cu un singur agent timp de 1-3 luni.

De asemenea, actinomicetomul este tratat cu combinații prelungite de antibiotice. Nu există un consens universal cu privire la cel mai potrivit medicament sau combinație. Combinația obișnuită este streptomicina și dapsona, cu dapsona înlocuită cu co-trimoxazol în cazurile de intoleranță sau boală refractară. Succesul a fost raportat și cu co-trimoxazol plus amikacină, cu rifampicină adăugată în cazurile dificile și pentru a preveni reapariția.

Actinomyces israelii

Actinomyces israelii poate provoca infecții profunde la nivelul capului și gâtului și, de asemenea, boală supurată în pelvis asociată cu dispozitivele contraceptive intrauterine (lUCD). Tratamentul este de obicei cu penicilină sau doxiciclină.

Infecții bacteriene gastrointestinale

Diagnosticul diferențial și abordarea pacienților care prezintă gastroenterită acută sunt descrise la pagina 306.

Toxiinfecții alimentare cu stafilococ

Stafilococ. aureus transmiterea are loc prin mâinile manipulatorilor de alimente către produse alimentare, cum ar fi produsele lactate, inclusiv brânza și carnea gătită. Depozitarea necorespunzătoare a acestor alimente permite creșterea organismului și producerea uneia sau mai multor enterotoxine stabile la căldură care cauzează simptomele.

Greața și vărsăturile abundente apar în decurs de 1-6 ore. Este posibil ca diareea să nu fie marcată. Toxinele care cauzează sindromul acționează ca „superantigene", inducând o leucocitoză semnificativă a neutrofilelor, care poate induce în eroare clinic. Superantigenele sunt proteine secretate (exotoxine) care prezintă activitate de transformare a limfocitelor (mitogenă) foarte puternică îndreptată către limfocitele T. Majoritatea cazurilor se stabilesc rapid, dar deshidratarea severă poate pune ocazional viața în pericol.

Antiemeticele și înlocuirea adecvată a lichidelor sunt pilonii de bază ale tratamentului. Alimentele suspecte trebuie cultivate pentru stafilococi și demonstrarea producției de toxine. Autoritățile de sănătate publică ar trebui să fie anunțate dacă este implicată vânzarea de alimente.

Toxiinfecția alimentară cu Bacillus cereus

Ingestia exotoxinelor preformate stabile la căldură ale B. cereus provoacă apariția rapidă a vărsăturilor și unele diaree în câteva ore de la consumul de alimente, care se rezolvă în 24 de ore. Orezul prajit si sosurile proaspat facute sunt surse frecvente; organismul crește și produce enterotoxină în timpul depozitării (Fig. 13.24). Dacă sunt ingerate bacterii viabile și are loc formarea de toxine în lumenul intestinal, atunci perioada de incubație este mai lungă

(12-24 ore), iar diareea apoasă și crampele sunt simptomele predominante. Boala este autolimitată, dar poate fi destul de severă.

Înlocuirea rapidă și judicioasă a lichidului și notificarea adecvată a autorităților de sănătate publică sunt tot ceea ce este necesar.

Sporii
contaminează
nefierți

cereale
de exemplu orez

Bacteriile se înmulțesc
în intestin și eluează
toxina

Vărsături acute
± diaree
la 2 - 4 ore
după ingestie

Fig. 13.24 Toxiintoxicarea alimentară cu Bacillus cereus.

Clostridium perfringens

intoxicații alimentare

Sporii de C. perfringens sunt răspândiți în intestinele animalelor mari și în sol. Dacă produsele din carne contaminate sunt gătite incomplet și depozitate în condiții anaerobe, sporii de C. perfringens germinează și organismele viabile se înmulțesc pentru a da un număr mare. Reîncălzirea ulterioară a alimentelor determină sporularea prin șoc termic a organismelor, timp în care acestea eliberează o enterotoxină. Simptomele (diaree și crampe) apar la aproximativ 6-12 ore după ingerare. Boala este de obicei autolimitată.

Enterotoxinele clostridiene sunt puternice și majoritatea persoanelor care le ingerează vor fi simptomatice. Focarele „sursă punctuală”, în care un număr de cazuri devin simptomatice în urma ingerării, apar în mod clasic după prânzurile de la școală sau de la cantină, unde sunt servite tocanite de carne.

Enterita necrozantă clostridiană (CNE) sau pigbel este un tip de otrăvire alimentară adesea fatală cauzată de o toxină Ș a C. perfringens, tip C. Toxina este în mod normal inactivată de anumite proteaze sau de gătitul normal. Pigbel este mai probabil în malnutriția proteică sau

în prezența inhibitorilor de tripsină, fie în alimente precum cartofii dulci, fie în timpul infecției cu Ascaris sp. viermi rotunzi.

Infecția cu Campylobacter jejuni

Această infecție este în esență o zoonoză, deși apa contaminată poate fi implicată, deoarece organismul poate supraviețui timp de multe săptămâni în apă dulce. Cele mai frecvente surse de infecție sunt puiul, carnea de vită și produsele lactate contaminate. A existat o asociere cu puii de companie. Infecția cu Campylobacter este acum cea mai frecventă cauză a gastroenteritei bacteriene în Regatul Unit, reprezentând aproximativ 100 000 de cazuri pe an, dintre care majoritatea sunt sporadice.

Perioada de incubație este de 2-5 zile. Durerea abdominală colicioasă, care poate fi destul de severă și poate imita patologia chirurgicală, apare cu greață, vărsături și diaree semnificativă, care conține frecvent sânge. Majoritatea infecțiilor cu Campylobacter afectează adulții tineri în formă și se autolimitează după 5-7 zile. Aproximativ 10-20% vor avea simptomatologie prelungită, meritând ocazional tratament cu antibiotice precum eritromicina, deoarece multe organisme sunt rezistente la ciprofloxacină.

Aproximativ 1% din cazuri vor dezvolta bacteriemie și posibile focare de infecție la distanță. Campylobacter spp. au fost legate de sindromul Guillain-Barre și artrita reactivă post-infecțioasă (pag. 1224 și 1107).

Salmonella spp. infecție

Serotipurile de Salmonella, altele decât S. typhi și S. paratyphi (p. 339), dintre care există mai mult de 2000, sunt subîmpărțite în cinci subgrupe distincte care produc gastroenterita. Sunt răspândiți pe scară largă în tot regnul animal. Două serotipuri sunt cele mai importante la nivel mondial: S. enteritidis phage tip 4 și S. typhimurium dt.104. Acesta din urmă poate fi rezistent la antibioticele utilizate în mod obișnuit, cum ar fi ciprofloxacina. Unele tulpini au o relație clară cu anumite specii de animale, de exemplu S. arizonae și reptilele de companie. Transmiterea se face prin apă sau alimente contaminate, în special prin păsări de curte, produse din ouă și alimente de tip fast-food aferente, răspândirea directă de la persoană la persoană sau manipularea animalelor de companie exotice, cum ar fi salamandrele, șopârlele sau țestoasele. Incidența enteritei cu Salmonella este în scădere

EBM 13.48 Antibiotice în gastroenterita cu Salmonella

„La adulții sau copiii altfel sănătoși cu diaree non-severă cu Salmonella, antibioticele nu au niciun beneficiu clinic față de placebo, cresc efectele secundare și prelungesc detectarea Salmonella".

• Sirinavin S, Garner P. Antibiotice pentru tratarea infectiilor intestinale cu salmonella. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 1999, numărul 1. Art. nr.: CD001167.

Pentru mai multe informații: www.cochrane.org/cochrane-reviews

în Marea Britanie, din cauza unei politici agresive de sacrificare a stocurilor de pui broiler, cuplată cu vaccinare.

Perioada de incubație a gastroenteritei cu Salmonella este de 12-72 de ore, iar caracteristica predominantă este diareea, uneori cu trecerea sângelui. Vărsăturile pot fi prezente de la început. Aproximativ 5% din cazuri sunt bacteriene. Artrita reactivă (postinfecțioasă) apare la aproximativ 2%.

Antibioticele nu sunt indicate pentru gastroenterita cu Salmonella necomplicată (caseta 13.48). Cu toate acestea, dovezile de bacteriemie sunt o indicație clară pentru terapia cu antibiotice, deoarece salmonelele sunt cunoscute pentru infecția persistentă și colonizează adesea suprafețele endoteliale, cum ar fi o aortă aterosclerotică sau un vas de sânge major. Mortalitatea, ca și în cazul altor forme de gastroenterită, este mai mare la vârstnici (vezi Caseta 13.13, p. 306).

Infecția cu Escherichia coli

Multe serotipuri de E. coli sunt prezente în intestinul uman la un moment dat. Producerea bolii depinde fie de colonizarea cu o tulpină nouă sau nerecunoscută anterior, fie de dobândirea de către bacteriile colonizatoare curente a unui anumit factor de patogenitate pentru atașarea mucoasei sau producerea de toxine. Călătoria în zone necunoscute ale lumii permite contactul cu diferite tulpini de E. coli endemice și dezvoltarea diareei călătorilor. Tulpinile enteropatogene pot fi găsite în intestinul persoanelor sănătoase și, dacă acești oameni se mută într-un mediu nou, contactele apropiate pot dezvolta simptome.

Cel puțin cinci modele clinico-patologice diferite de diaree sunt asociate cu tulpini specifice de E. coli cu factori de virulență caracteristici.

E. coli enterotoxigenă

E. coli enterotoxigenă (ETEC) cauzează majoritatea cazurilor de diaree a călătorilor în țările în curs de dezvoltare, deși există și alte cauze (vezi Caseta 13.21, p. 311). Organismele produc fie o enterotoxină labilă la căldură, fie o enterotoxină stabilă la căldură, provocând diaree secretorie marcată și vărsături după 1-2 zile de incubație. Boala este de obicei ușoară și se autolimitează după 3-4 zile. Antibioticele, cum ar fi ciprofloxacina, au fost folosite pentru a limita durata simptomelor (vezi Caseta 13.22, p. 311), dar au o valoare discutabilă.

E. coli entero-invazivă

Boala cauzată de E. coli entero-invazivă (EIEC) este foarte asemănătoare cu dizenteria Shigella (p. 345) și este cauzată de invazia și distrugerea celulelor mucoasei colonului. Nu se produce enterotoxină. Sunt frecvente diareea acută apoasă, crampele abdominale și unele mici colorări de sânge ale scaunului. Simptomele sunt rareori severe și sunt de obicei autolimitante.

E. coli enteropatogenă

Organismele E. coli enteropatogene (EPEC) sunt foarte importante în diareea sugarului. Ele sunt capabile să se atașeze de mucoasa intestinală, inducând o leziune specifică de „atașare și ștergere” și provocând distrugerea microvilozităților și perturbarea capacității normale de absorbție. Simptomele variază de la diaree ușoară fără sânge până la o boală destul de severă, dar fără bacteriemie.

E. coli entero-agregative

Tulpinile de E. coli entero-agregative (EAEC) aderă la mucoasă, dar produc, de asemenea, o enterotoxină activă local și demonstrează o agregare specială „cărămizi stivuite” la celulele culturii de țesut atunci când sunt văzute prin microscopie. Au fost asociate cu diaree prelungită la copiii din America de Sud, Asia de Sud-Est și India.

E. coli enterohemoragic

Un număr de serotipuri distincte „O” de E. coli posedă atât genele necesare pentru aderență (a se vedea „EPEC” de mai sus), cât și plasmide care codifică două enterotoxine distincte (verotoxine) care sunt identice cu toxinele produse de Shigella („toxinele Shiga 1 și 2”). E. coli O157:H7 este probabil cea mai cunoscută dintre aceste E. coli producătoare de verotoxine (VTEC), dar sunt implicate și altele, inclusiv tipurile O126 și O11. În 2011, în Germania a avut loc un focar de boli transmise de alimente legate de semințele de schinduf și s-a datorat E. coli O104:H4, o tulpină EAEC care dobândise gene care codifică toxina shiga 2a. Deşi incidenţa E. coli enterohemoragică (EHEC) este

Igienă
precară a mâinilor
Lipsa
facilităţilor de spălat

Doză infectantă foarte mică < 100 organisme/g hrană

Fig. 13.25 Infecții cu E. coli verocitotoxigene (VTEC).considerabil mai scăzută decât cea a infecției cu Campylobacter și Salmonella, este în creștere în țările în curs de dezvoltare.

Rezervorul de infecție se află în intestinul ierbivorelor. Organismul are o doză infectantă extrem de mică (10100 organisme). Au fost implicate ca surse apele de scurgere din pășunile unde au pășunat vitele, care este folosită pentru irigarea culturilor de legume, precum și laptele contaminat, produsele din carne (în special hamburgerii care au fost gătiți incomplet), salata verde, lăstarii de ridichi și sucul de mere, toate au fost implicate ca surse (Fig. 13.25).

Perioada de incubație este între 1 și 7 zile. Diareea apoasă inițială devine în mod sincer și uniform pătată de sânge în 70% din cazuri și este asociată cu dureri abdominale severe și adesea constante. Există puține tulburări sistemice, vărsături sau febră.

Enterotoxinele au atât un efect local asupra intestinului, cât și un efect la distanță asupra anumitor țesuturi ale corpului, cum ar fi aparatul glomerular, inima și creierul. Sindromul hemolitic uremic (HUS, p. 495) care poate pune viața în pericol apare la 10-15% dintre cei care suferă de această infecție, apărând la 5-7 zile de la apariția simptomelor. Cel mai probabil este la vârste extreme, este preconizată de un număr mare de leucocite periferice și poate fi indusă, în special la copii, de terapia cu antibiotice.

HUS este tratat prin dializă dacă este necesar și poate fi evitat prin schimb de plasmă. Antibioticele trebuie evitate deoarece pot stimula eliberarea de toxine.

Infecția cu Clostridium difficile

C. difficile este cea mai frecvent diagnosticată cauză de diaree asociată antibioticelor (p. 308) și este o componentă ocazională a florei intestinale normale. C. difficile este capabil să producă două toxine (A și B). Infecția cu C. difficile (CDI) urmează de obicei terapiei antimicrobiene, care modifică compoziția florei gastrointestinale și poate duce la colonizarea cu C. difficile dacă pacientul este expus la sporii de C. difficile. Combinația dintre producția de toxine și capacitatea de a produce spori stabili din punct de vedere ecologic reprezintă caracteristicile clinice și transmisibilitatea CDI. A apărut o tulpină hipervirulentă de C. difficile, ribotipul 027, care produce mai multă toxină decât alte tulpini de C. difficile și, prin urmare, o boală mai gravă.

Caracteristici clinice

Manifestările bolii variază de la diaree la colita pseudomembranoasă care pune viața în pericol. Aproximativ 80% din cazuri apar la persoane peste 65 de ani, dintre care multe sunt fragile cu boli comorbide. Simptomele încep de obicei în prima săptămână de terapie cu antibiotice, dar pot apărea în orice moment până la 6 săptămâni după terminarea tratamentului. Debutul este adesea insidios, cu dureri abdominale inferioare și diaree care poate deveni abundentă și apoasă. Prezentarea poate semăna cu colita ulcerativă acută cu diaree sângeroasă, febră și chiar dilatație și perforație toxică. Ileusul este observat și în colita pseudomembranoasă.

Investigatii

C. difficile poate fi izolat din cultura scaunului la 30% dintre pacienții cu diaree asociată cu antibiotice și peste 90% dintre cei cu colită pseudomembranoasă, dar și de la 5% dintre adulții sănătoși și până la 20% dintre pacienții vârstnici aflați în îngrijire rezidențială. Diagnosticul CDI

prin urmare, se bazează pe detectarea toxinelor A sau B în scaun. Practica curentă în Marea Britanie este de a examina scaunul de la pacienții cu un sindrom clinic compatibil prin detectarea fie a glutamat dehidrogenazei (GDH), o enzimă produsă de C. difficile, fie a acidului nucleic C. difficile (de exemplu, prin PCR); dacă screening-ul este pozitiv, se efectuează un test ELISA al toxinei C. difficile sau un test de citotoxicitate a culturii de țesut.

Aspectele rectale la sigmoidoscopie pot fi caracteristice, cu eritem, plăci albe sau o pseudomembrană aderentă (Fig. 13.26). Aspectele pot semăna, de asemenea, cu cele ale colitei ulcerative. În unele cazuri, rectul este cruțat și se observă anomalii în colonul proximal. Pacienții bolnavi pot necesita radiografii abdominale și toracice în erecție pentru a exclude perforarea sau dilatația toxică. CT poate fi util atunci când diagnosticul este în dubiu.

management

Antibioticul precipitat trebuie oprit și pacientul trebuie izolat. Este adesea necesară terapia de susținere cu fluide intravenoase și odihnă a intestinului. CDI este tratată cu antibiotice. Opțiunile pentru terapia de primă linie sunt metronidazolul (500 mg pe cale orală

ori pe zi timp de 10 zile) sau vancomicină (125 mg pe cale orală

ori pe zi timp de 7-10 zile). Deși vancomicina este mai eficientă decât metronidazolul împotriva tulpinilor hipervirulente de C. difficile (de exemplu ribotipul 027), este mai costisitoare și poate determina apariția rezistenței la vancomicina la alte organisme (de exemplu, enterococi, Staph. aureus). Din aceste motive, unele autorități își rezervă utilizarea pentru recidive (15-30% dintre pacienți), eșecul răspunsului inițial sau infecție severă. Un nou agent, fidaxomicina, este asociat cu o rată de recădere mai mică decât vancomicina. Imunoglobulinele intravenoase și/sau corticosteroizii sunt uneori administrate în cazurile cele mai severe sau refractare și transplantul fecal apare și ca terapie la pacienții recidivante. Intervenția chirurgicală este uneori necesară și trebuie luată în considerare precoce în cazurile severe.

Infecția cu Yersinia enterocolitica

Acest organism, întâlnit în mod obișnuit în carnea de porc, provoacă gastroenterită ușoară până la moderată și poate produce adenită mezenterică semnificativă după o perioadă de incubație de 3-7 zile. Cauza predominant boli la copii, dar pot fi afectați și adulții. Boala se rezolvă lent, 10-30% din cazuri fiind complicate de artrită persistentă sau sindrom Reiter (p. 1107).

Holeră

Holera, cauzată de Vibrio cholerae serotipul O1, este cauza bacteriană arhetipală mediată de toxine a diareei apoase acute. Enterotoxina activează adenilat ciclaza în epiteliul intestinal, inducând secreția netă de clorură și apă. V. cholerae O1 are două biotipuri, clasic și El Tor, iar fiecare dintre acestea are două serotipuri distincte, Inaba și Ogawa. În urma originii sale

în valea Gangelui, au apărut epidemii devastatoare, adesea în asociere cu mari festivaluri religioase, iar pandemiile s-au răspândit în întreaga lume. A șaptea pandemie, din cauza biotipului El Tor, a început în 1961 și s-a răspândit prin Orientul Mijlociu pentru a deveni endemică în Africa. În 1990, a ajuns în Peru și s-a răspândit în America de Sud și Centrală. Din 2005, numărul cazurilor de holeră a crescut. Există focare și epidemii recurente în Africa, adesea legate de inundații. El Tor este mai rezistent la antimicrobienele utilizate în mod obișnuit decât Vibrio clasic și provoacă transport prelungit în 5% din infecții. O nouă tulpină toxigenă clasică, serotipul O139, sa stabilit în Bangladesh în 1992 și a început o nouă pandemie.

Infecția se răspândește prin scaune sau vărsături ale pacienților simptomatici sau ale unui număr mult mai mare de cazuri subclinice. Organismele supraviețuiesc până la 2 săptămâni în apă dulce și 8 săptămâni în apă sărată. Transmiterea se face în mod normal prin apă de băut infectată, crustacee și alimente contaminate de muște sau pe mâinile purtătorilor.

Caracteristici clinice

Diareea severă fără durere sau colici debutează brusc și este urmată de vărsături. După evacuarea conținutului fecal normal al intestinului, materialul tipic „apă de orez” este eliminat, constând din lichid limpede cu pete de mucus. Holera clasică produce pierderi enorme de lichide și electroliți, ducând la deshidratare intensă cu crampe musculare. Se dezvoltă șocul și oliguria, dar claritatea mentală rămâne. Moartea prin insuficiență circulatorie acută poate apărea rapid, cu excepția cazului în care lichidul și electroliții sunt înlocuiți. Îmbunătățirea este rapidă cu un tratament adecvat.

Cu toate acestea, majoritatea infecțiilor provoacă o boală ușoară cu diaree ușoară. Ocazional, apare o boală foarte intensă, „holera sicca”, cu pierdere de lichid în intestinul dilatat, ucigând pacientul înainte de apariția simptomelor gastrointestinale tipice. Boala este mai periculoasă la copii.

Diagnostic și management

Diagnosticul clinic este ușor în timpul unei epidemii. În caz contrar, diagnosticul ar trebui confirmat bacteriologic. Microscopia în câmp întunecat al scaunului arată motilitatea tipică „stea căzătoare” a V. cholerae. Tamponul rectal sau culturile de scaun permit identificarea. Holera este notificată conform reglementărilor internaționale de sănătate.

Menținerea circulației prin înlocuirea apei și electroliților este primordială (p. 307). Ringer-Lactate este cel mai bun lichid pentru înlocuirea intravenoasă. Vărsăturile încetează de obicei odată ce pacientul este rehidratat, iar lichidul trebuie administrat pe cale orală până la 500 ml pe oră. Intervenția precoce cu soluții de rehidratare orală care includ amidon rezistent, pe bază fie de orez, fie de cereale, se scurtează

durata diareei și îmbunătățește prognosticul. Necesarul total de lichide poate depăși 50 L pe o perioadă de 2-5 zile. Înregistrările precise sunt mult facilitate de utilizarea unui „patuț de holeră”, care are o gaură întărită sub fesele pacientului, sub care este plasată o găleată gradată.

Tratamentul de trei zile cu tetraciclină 250 mg de 4 ori pe zi, o singură doză de doxiciclină 300 mg sau ciprofloxacină 1 g la adulți reduce durata excreției V. cholerae și volumul total de lichid necesar pentru înlocuire.

Prevenirea

Igiena personală strictă este vitală, iar apa potabilă trebuie să provină de la o conductă curată sau să fie fiartă. Mustelor trebuie să li se interzică accesul la hrană. Vaccinarea parenterală cu o suspensie ucisă de V. cholerae oferă o anumită protecție. Sunt disponibile vaccinuri orale care conțin V. cholerae ucis și subunitatea B a toxinei holerice, dar au o eficacitate limitată.

În epidemii, educația publică și controlul surselor de apă și mișcarea populației sunt vitale. Vaccinarea în masă cu o singură doză și tratamentul cu tetraciclină sunt valoroase. Dezinfectarea deversărilor și a îmbrăcămintei murdare și spălarea scrupuloasă a mâinilor de către însoțitorii medicali reduc pericolul de răspândire.

Infecția cu Vibrio parahaemolyticus

Acest organism marin produce o boală similară cu E. coli enterotoxigenă (vezi mai sus). Se dobândește din fructe de mare crude și este foarte frecventă acolo unde ingestia unor astfel de alimente este larg răspândită (de exemplu, Japonia). După o perioadă de incubație de aproximativ 20 de ore, apar diaree explozivă, crampe abdominale și vărsături. Simptomele sistemice de cefalee și febră sunt frecvente, dar boala se autolimitează după 4-7 zile. Rareori, apare o boală septicemică severă; în acest caz, V. parahaemolyticus poate fi izolat folosind o cultură specifică halofilă.

dizenterie bacilara (shigeloza)

Shigellae sunt bastonașe Gram-negative, strâns legate de E. coli, care invadează mucoasa colonului. Există patru grupuri principale: Sh. dysenteriae, flexneri, boydii si sonnei. La tropice, dizenteria bacilară este de obicei cauzată de Sh. flexneri, în timp ce în Marea Britanie majoritatea cazurilor sunt cauzate de Sh. sonnei. Shigellae sunt adesea rezistente la mai multe antibiotice, în special în țările tropicale. Organismul infectează doar oamenii, iar răspândirea sa este facilitată de doza sa mică de infectare, de aproximativ 10 organisme.

Răspândirea poate avea loc prin alimente sau muște contaminate, dar transmiterea prin mâinile nespălate după defecare este de departe cel mai important factor. Focarele apar în spitalele psihice, școlile rezidențiale și alte instituții închise, iar dizenteria este un însoțitor constant al războaielor și catastrofelor naturale, care aduc în urma lor aglomerație și

salubritate precară. Infecția cu Shigella se poate răspândi rapid în rândul bărbaților care fac sex cu bărbați.

Caracteristici clinice

Severitatea bolii variază de la Sh ușoară. infecții cu sonnei care pot scăpa de depistare la Sh. flexneri, în timp ce cele datorate Sh. dysenteriae poate fi fulminant și poate provoca moartea în 48 de ore.

Într-o boală moderat severă, pacientul se plânge de diaree, colici abdominale și tenesmus. Scaunele sunt mici, iar după câteva evacuări conțin sânge și exsudat purulent cu puțin material fecal. Apar febră, deshidratare și slăbiciune, cu sensibilitate la nivelul colonului. Artrita sau irita pot complica ocazional dizenteria bacilară (sindrom Reiter, p. 1107), asociată cu HLA-B27.

Management si prevenire

Terapia de rehidratare orală sau, dacă diareea este severă, este necesară înlocuirea intravenoasă a apei și pierderea electroliților. Terapia antibiotică cu ciprofloxacină (500 mg de două ori pe zi timp de 3 zile) este eficientă în shigeloza cunoscută și adecvată în epidemii. Trebuie evitată utilizarea medicamentelor antidiareice.

Prevenirea contaminării cu fecale a alimentelor și laptelui și izolarea cazurilor pot fi dificile, cu excepția unor focare limitate. Spălarea mâinilor este foarte importantă.

Infecții bacteriene respiratorii

Cele mai multe dintre aceste infecții sunt descrise în capitolul 19.

Difterie

Infecția cu Corynebacterium diphtheriae apare cel mai frecvent în tractul respirator superior și se răspândește de obicei prin infecția cu picături. De asemenea, infecția poate complica leziunile cutanate, în special la cei care consumă abuziv alcool. Organismele rămân localizate la locul infecției, dar eliberarea unei exotoxine solubile dăunează mușchiului inimii și sistemului nervos.

Difteria a fost eradicată din multe părți ale lumii prin vaccinarea în masă folosind o exotoxină modificată, dar rămâne importantă în zonele în care vaccinarea a fost incompletă, de exemplu în Rusia și Asia de Sud-Est. Boala este notificată în toate țările din Europa și America de Nord, iar ghidurile internaționale au fost emise de OMS pentru managementul infecției.

Caracteristici clinice

Perioada medie de incubație este de 2-4 zile. Boala începe insidios cu o durere în gât (Caseta 13.49). În ciuda febrei modeste, există de obicei tahicardie marcată. Caracteristica diagnostică este membrana „spălată din piele”, înălțată, de culoare verde-gri de pe amigdale.

Are o margine bine definită, este fermă și aderentă și este înconjurată de o zonă de inflamație. Poate exista umflarea gâtului („gâtul de taur”) și mărirea sensibilă a ganglionilor limfatici. În cele mai ușoare infecții, mai ales în prezența unui grad ridicat de imunitate, o membrană poate să nu apară niciodată, iar gâtul este doar ușor inflamat.

Infecție acută

Amigdalita membranoasă

sau Infecție nazală

sau infecție laringiană

sau Infecție cutanată/plagă/conjunctivală (rar)

Complicații

Obstrucție sau paralizie laringiană

Miocardită

Neuropatie periferică

La infecția nazală anterioară există scurgeri nazale, frecvent pătate de sânge. În difteria laringiană, o voce răgușită și tusea ascuțită semnalează o obstrucție respiratorie potențială care necesită traheostomie urgentă. Dacă infecția se extinde la uvulă, fauce și nazofaringe, pacientul este grav bolnav.

Moartea din insuficiență circulatorie acută poate apărea în primele 10 zile. Complicațiile tardive apar ca urmare a acțiunii toxinelor asupra inimii sau a sistemului nervos. Aproximativ 25% dintre supraviețuitorii toxemiei precoce pot dezvolta mai târziu miocardită cu aritmii sau insuficiență cardiacă. Acestea sunt de obicei reversibile, fără daune permanente, altele decât blocarea inimii la supraviețuitori.

Afectarea neurologică apare în 75% din cazuri. După difteria amigdaliană sau faringiană, începe de obicei după 10 zile cu paralizie palatinală. Urmează adesea paralizia acomodarii, manifestată prin dificultăți de citire cu litere mici. Polinevrita generalizată cu slăbiciune și parestezie poate urma în următoarele 10-14 zile. Recuperarea după o astfel de nevrită este întotdeauna completă în cele din urmă.

management

Un diagnostic clinic de difterie trebuie notificat autorităților de sănătate publică și pacientul trimis de urgență la o unitate specializată în boli infecțioase. Tratamentul ar trebui să înceapă după ce au fost luate tampoanele adecvate înainte de a aștepta confirmarea microbiologică.

Antitoxina difterică este produsă din serul de cal hiperimun. Neutralizează toxina circulantă, dar nu are efect asupra toxinelor deja fixate pe țesuturi, așa că trebuie injectată intramuscular fără a aștepta rezultatul unui tampon în gât. Cu toate acestea, reacțiile la această proteină străină includ o reacție anafilactică imediată potențial letală (p. 91) și o „boală de ser" cu febră, urticarie și dureri articulare, care apare la 7-12 zile după injectare. Trebuie luată o anamneză atentă a injecțiilor anterioare cu ser de cal sau a reacțiilor alergice și trebuie administrată o mică injecție test de ser cu jumătate de oră înainte de doza completă la fiecare pacient. Soluția de adrenalină (epinefrină) trebuie să fie disponibilă pentru a face față oricărui tip de reacție imediată (0,5-1,0 ml de soluție 1/1000 IM). Se administrează și un antihistaminic. La un pacient grav bolnav, riscul de șoc anafilactic este depășit de pericolul de moarte al toxemiei difterice și se injectează intravenos până la 100 000 U de antitoxină dacă doza de testat nu a dat naștere simptomelor. Pentru boala de severitate moderată, 16 000-40 000 U IM vor fi suficiente, iar pentru cazurile ușoare 4000-8000 U.

Penicilina (1200 mg de 4 ori pe zi IV) sau amoxicilină (500 mg de 3 ori pe zi) trebuie administrate timp de 2 săptămâni pentru a elimina C. diphtheriae. Pacienților alergici la penicilină li se poate administra eritromicină. Datorită imunogenității scăzute a infecției primare, toți bolnavii trebuie să fie imunizați cu toxoid difteric după recuperare.

Pacienții trebuie tratați în izolare strictă și însoțiți de personal cu un istoric de imunizare clar documentat, până când trei tampoane la 24 de ore distanță sunt negative la cultură.

Prevenirea

Imunizarea activă trebuie administrată tuturor copiilor. Dacă difteria apare într-o comunitate închisă, contactele trebuie să primească eritromicină, care este mai eficientă decât penicilina în eradicarea organismului în purtători.

De asemenea, toți contactele trebuie să fie imunizate sau să li se administreze o doză de rapel de toxoid. Dozele de rapel sunt necesare la fiecare 10 ani pentru a menține imunitatea.

Infecție pneumococică

Strep. pneumoniae (pneumococul) este cauza principală a pneumoniei dobândite în comunitate la nivel global (p. 682) și una dintre cauzele principale de mortalitate legată de infecții. Otita medie, meningita și sinuzita sunt, de asemenea, frecvente datorate Strep. pneumoniae. Pacienții ocazional prezintă bacteriemie fără focalizare evidentă. Persoanele asplenice sunt expuse riscului de boală pneumococică fulminantă cu erupție cutanată purpurică.

Rata în creștere a rezistenței la penicilină a fost raportată în întreaga lume pentru Strep. pneumoniae, deși rămân relativ scăzute în Marea Britanie. Tulpinile cu rezistență ridicată care provoacă meningită necesită tratament cu glicopeptide mai degrabă decât cu peniciline sau cefalosporine. Rezistența la macrolide este, de asemenea, în creștere. Se folosesc și chinolone mai noi, dar ratele de rezistență sunt în creștere.

Vaccinarea sugarilor cu vaccinul pneumococic conjugat proteic scade Strep. pneumoniae la sugari și la rudele acestora. Vaccinul pneumococic polizaharidic este utilizat la persoanele predispuse la streptococ. pneumoniae și vârstnici, dar reduce doar modest bacteriemia pneumococică și nu previne pneumonia. Toate persoanele asplenice ar trebui să primească vaccinare împotriva Strep. pneumoniae.

Antrax

Antraxul este o zoonoză endemică în multe țări; provoacă boli umane în urma inoculării sporilor de Bacillus anthracis. B. anthracis a fost primul agent patogen bacterian recunoscut descris de Koch și a devenit patogenul model pentru „postulatele lui Koch” (Casa 6.1, p. 134). Este un organism Gram-pozitiv cu un spor central. Sporii pot supraviețui ani de zile în sol. Infecția se dobândește în mod obișnuit prin contactul cu animalele, în special cu ierbivorele. Ușurința producerii sporilor de B. anthracis face ca această infecție să fie candidată pentru război biologic sau bioterorism. B. anthracis produce o serie de toxine care mediază caracteristicile clinice ale bolii.

Caracteristici clinice

Acestea depind de calea de intrare a sporilor de antrax.

Antraxul cutanat

Această leziune a pielii este asociată cu expunerea profesională la sporii de antrax în timpul procesării pieilor și produselor osoase. Reprezintă marea majoritate a cazurilor clinice. Infecția la animale este o problemă serioasă în Africa, India, Pakistan și Orientul Mijlociu.

Sporii sunt inoculați în pielea expusă. O singură leziune se dezvoltă ca o papulă iritabilă pe o bază hemoragică edematoasă. Aceasta evoluează la o escară neagră deprimată. În ciuda edemului extins, durerea este rar.

Antraxul gastrointestinal

Acest lucru este asociat cu ingestia de produse din carne contaminate. Cecul este sediul infecției, care produce greață, vărsături, anorexie și febră, urmate în 2-3 zile de dureri abdominale severe și diaree cu sânge. Toxemia și moartea se pot dezvolta rapid ulterior.

Antraxul prin inhalare

Această formă a bolii este extrem de rară, dar a fost asociată cu bioterorismul. Fără o terapie rapidă și agresivă la debutul simptomelor, mortalitatea este de 50-90%. Febra, dispneea, tusea, cefaleea si simptomele septicemiei apar la 3-14 zile dupa expunere. De obicei, radiografia toracică arată doar lărgirea mediastinului și revărsate pleurale, care sunt hemoragice. Poate să apară meningită.

management

B. anthracis poate fi cultivat din tampoane cutanate din leziuni. Leziunile cutanate sunt ușor de vindecat cu antibiotice precoce. Tratamentul este cu ciprofloxacină (500 mg de două ori pe zi) până la confirmarea sensibilității la penicilină; regimul poate fi apoi schimbat la benzilpenicilină cu doze de până la 2,4 g IV administrate de 6 ori pe zi sau fenoximetilpenicilină 500-1000 mg de 4 ori pe zi administrată timp de 10 zile. Adăugarea unei aminoglicozide poate îmbunătăți perspectiva în cazul bolilor severe. Având în vedere preocupările legate de expunerea concomitentă prin inhalare, în special în era bioterorismului, se adaugă un curs suplimentar de 2 luni de ciprofloxacină 500 mg de două ori pe zi sau doxiciclină 100 mg de două ori pe zi oral. Profilaxia cu ciprofloxacină (500 mg de două ori pe zi) este recomandată oricărei persoane cu risc crescut de expunere la sporii de antrax.

Infecții bacteriene cu implicare neurologică

Infecțiile care afectează SNC, inclusiv meningita bacteriană, botulismul și tetanosul, sunt descrise la pagina 1201.

Infecții micobacteriene

Tuberculoza este predominant, deși nu exclusiv, o boală respiratorie și este descrisă la pagina 688.

Lepră

Lepra (boala Hansen) este o boală granulomatoasă cronică care afectează pielea și nervii și este cauzată de Mycobacterium leprae, o micobacterie cu creștere lentă care nu poate fi cultivată in vitro. Manifestările clinice sunt determinate de gradul de imunitate mediată celular (CMI, p. 78) a pacientului față de M. leprae (Fig. 13.27). Nivelurile ridicate de CMI cu eliminarea bacililor de lepră produce lepră tuberculoidă, în timp ce absența CMI duce la lepră lepromatoasă. Complicațiile leprei se datorează leziunilor nervoase, reacțiilor imunologice și infiltrației bacilare. Pacienții cu lepră sunt frecvent stigmatizați și utilizarea cuvântului „lepros” este inadecvată.

Epidemiologie și transmitere

Aproximativ 4 milioane de persoane suferă de lepră și aproximativ 750 000 de cazuri noi sunt detectate anual. Aproximativ 70% dintre pacienții cu lepră din lume trăiesc în India, boala fiind endemică în Brazilia, Indonezia, Mozambic, Madagascar, Tanzania și Nepal.

Pacienții lepromatoși netratați eliberează bacili din nas. Infecția are loc prin nas,

3 CD Q.

Complexe imune (reacții lepra de tip 2)

Nervi, piele, ochi, testicul, rinichi

TT

Fig. 13.27 Lepră: mecanisme de afectare și țesut afectat. Mecanismele sub linia întreruptă sunt caracteristice bolii în apropierea capătului lepromat al spectrului, iar cele sub linia continuă sunt caracteristice capătului tuberculoid. Ele se suprapun în centru unde, în plus, instabilitatea predispune la reacții lepră de tip 1. La vârful din centru, nici creșterea bacilară și nici imunitatea mediată celular nu au degetul (BL = borderline lepromatous; BT = borderline tuberculoid). Bazat pe Bryceson și Pfaltzgraff 1990 - vezi p. 386.

urmată de răspândire hematogenă la piele și nervi. Perioada de incubație este de 2-5 ani pentru cazurile tuberculoide și de 8-12 ani pentru cazurile lepromatoase. Incidența lepră atinge vârful la 10-14 ani și este mai frecventă la bărbați și la cei cu expunere strânsă în gospodărie la cazurile de lepră.

Patogeneza

M. leprae are o predilecție pentru infectarea celulelor Schwann și a macrofagelor pielii. În lepra tuberculoidă, CMI eficient controlează multiplicarea bacilară („paucibacilar"), dar se formează granuloame epitelioide organizate. În lepra lepromatoasă, există o multiplicare bacilară abundentă („multibacilar"), de exemplu în celulele Schwann și perineur. Între aceste două extreme este un continuum, variind de la pacienți cu CMI moderat (tuberculoid la limită) la pacienți cu răspuns celular redus (lepromat la limită).

În plus, reacțiile imunologice la infecție apar pe măsură ce răspunsul imun se dezvoltă și stimulul antigenic de la bacili variază, în special la pacienții limită. Reacțiile de hipersensibilitate întârziate produc reacții de tip 1 (inversare), în timp ce complexele imune contribuie la reacțiile de tip 2 (eritem nodos lepros).

Pacienții infectați concomitent cu HIV/lepră au leziuni cutanate tipice de lepră și tuberculoidă și histologie tipică pentru lepră și formare de granulom. În mod surprinzător, chiar și cu un număr scăzut de CD4 circulant, poate fi observată lepră tuberculoidă și nu există o schimbare evidentă către lepra lepromatoasă.

Caracteristici clinice

Caseta 13.50 prezintă caracteristicile cardinale ale leprei. Tipurile de lepră sunt comparate în Caseta 13.51.

• Pielea. Cele mai frecvente leziuni ale pielii sunt maculele sau plăcile. Pacienții tuberculoizi au puține,

Fig. 13.28 Caracteristicile clinice ale leprei.

A] Lepră tuberculoidă. Leziune unică cu o margine activă bine definită și anestezie în interiorul leziunii. B] Lepra lepromatoasă. Noduli răspândiți și infiltrații, cu pierderea sprâncenelor. Acest bărbat are și colapsul precoce al nasului.

C] Lepră tuberculoidă limită cu afectare severă a nervilor. Acest băiat are mai multe leziuni bine delimitate, hipopigmentate, maculare, anestezice. Are leziuni severe ale nervilor care afectează atât nervii ulnari cât și cei mediani bilateral și a suferit arsuri severe la mâini. D] Reacții de inversare (tip 1). Leziuni eritematoase, edematoase.

13.50 Trăsături cardinale ale leprei

Leziuni cutanate, de obicei anestezice la capătul tuberculoid al spectrului

Nervi periferici îngroșați

Bacili acido-resistenti pe frotiuri de piele sau biopsie

leziuni hipopigmentate (Fig. 13.28A). În lepra lepromatoasă apar papule, noduli sau infiltrații difuze ale pielii. Cele mai precoce leziuni sunt prost definite; treptat, pielea devine infiltrata si ingrosata. Îngroșarea pielii feței duce la faciesul leonin caracteristic (Fig. 13.28B).

Anestezie. În leziunile cutanate, micile fibre dermice senzitive și nervoase autonome sunt deteriorate, provocând pierderea senzorială locală și pierderea transpirației în acea zonă. Anestezia poate apărea și în distribuția unui nerv periferic mare deteriorat. O neuropatie senzorială „mănuși și ciorapi" este, de asemenea, frecventă în lepra lepromatoasă.

Leziuni ale nervilor. Trunchiurile nervoase periferice sunt afectate la „locurile de predilecție". Acestea sunt nervii ulnar (cot), median (incheietura mainii), radial (humerus), radial cutanat (incheietura mainii), peronierul comun (genunchi), nervii tibial posterior si surali (glezna), nervul facial (arcul zigomatic) si nervul auricular mare (triunghiul posterior al gatului). Lezarea trunchiurilor nervoase periferice produce semne caracteristice cu pierdere senzorială regională și disfuncție musculară (Fig. 13.28C). Toți acești nervi ar trebui examinați pentru mărire și sensibilitate și testați pentru funcția motorie și senzorială. SNC nu este afectat.

Implicarea ochilor. Orbirea este o complicație devastatoare pentru un pacient cu anestezie pentru mâini și picioare. Închiderea pleoapelor este afectată atunci când facial

nervul este afectat. Afectarea nervului trigemen provoacă anestezie a corneei și a conjunctivei. Corneea este apoi susceptibilă la traumatisme și ulcerații.

Alte caracteristici. Multe organe pot fi afectate. Colapsul nazal are loc secundar distrugerii bacilare a coloanei osoase nazale. Infiltrarea difuză a testiculelor determină atrofie testiculară și orhită acută care apare cu reacții de tip 2. Acest lucru duce la azoospermie și hipogonadism.

Reacții de lepră

Reacțiile de lepră (caseta 13.52) sunt evenimente suprapuse trăsăturilor cardinale prezentate în caseta 13.50.

Reacții de tip 1 (inversare). Acestea apar la 30% dintre pacienții borderline (BT, BB sau BL) și sunt reacții de hipersensibilitate întârziate. Leziunile cutanate devin eritematoase (Fig. 13.28D). Nervii periferici devin sensibili și dureroși, cu pierderea bruscă a funcției nervoase. Aceste reacții pot apărea spontan, după începerea tratamentului și, de asemenea, după terminarea terapiei multimedicamente.

Reacții de tip 2 (eritem nodos lepros, ENL).

Acestea se datorează parțial depunerii de complex imun și apar la pacienții BL și LL care produc anticorpi și au o încărcătură mare de antigen. Se manifestă prin stare de rău, febră și recolte de mici noduli roz pe față și membre. Irita și episclerita sunt frecvente. Alte semne sunt nevrita acuta, limfadenita, orhita, durerile osoase, dactilita, artrita si proteinuria. ENL poate continua intermitent timp de câțiva ani.

Cazuri limită

În cazurile borderline tuberculoide (BT), leziunile cutanate sunt mai numeroase decât în cazurile tuberculoide (TT) și există leziuni nervoase mai severe și risc de reacții de tip 1. În cazurile de lepră limită (BB), leziunile cutanate sunt numeroase și variază ca mărime, formă și distribuție; leziunile inelare sunt caracteristice iar afectarea nervilor este variabilă. În cazurile de lepromat la limită (BL), există macule mici larg răspândite în piele și implicare larg răspândită a nervilor; apar atât reacțiile de tip 1, cât și de tip 2.

Lepra neuronală pură (adică fără leziuni ale pielii) apare în principal în India și reprezintă 10% dintre pacienți. Există implicarea asimetrică a trunchiurilor nervoase periferice și nu există leziuni cutanate vizibile. La biopsia nervoasă s-au găsit toate tipurile de lepră.

Investigatii

Diagnosticul este clinic, pus prin găsirea unui semn cardinal de lepră și susținut de găsirea de bacili acido-rezistenți în frotiurile cu fante sau histologie tipică într-o biopsie de piele. Frotiurile de piele cu fante sunt obținute prin răzuirea materialului cutanat pe o lamă de sticlă. Frotiurile sunt apoi colorate pentru bacili acido-rezistenți, numărul numărat pe câmp de mare putere și un scor derivat pe o scară logaritmică (0-6): indicele bacterian (BI). Frotiurile sunt utile pentru confirmarea diagnosticului și monitorizarea răspunsului la tratament. Nici serologia, nici testarea PCR pentru ADN-ul M. leprae nu sunt suficient de sensibile sau specifice pentru diagnostic.

management

Principiile tratamentului sunt prezentate în Caseta 13.53. Tuturor pacienților cu lepră ar trebui să li se administreze un tratament multimedicament (MDT) cu un regim de primă linie aprobat (caseta 13.54).

Opriți infecția cu chimioterapie

Tratați reacțiile

Educați pacientul despre lepră

Preveniți handicapul

Sprijiniți pacientul din punct de vedere social și psihologic

Rifampicina este un bactericid puternic pentru M. leprae, dar trebuie administrată întotdeauna în combinație cu alte antileprotice, deoarece o mutație într-o singură etapă poate conferi rezistență. Dapsona este bacteriostatic. De obicei provoacă hemoliză ușoară și rareori anemie. Clofazimina este un colorant cristalin roșu, solubil în grăsimi, slab bactericid pentru M. leprae. Decolorarea pielii (roșu până la violet-negru) și ihtioza sunt efecte secundare supărătoare, în special pe pielea palidă. Au fost identificate noi medicamente care sunt bactericide pentru M. leprae, în special fluorochinolone pefloxacină și ofloxacină, minociclină și claritromicină. Acești agenți sunt acum medicamente de a doua linie. Minociclina provoacă o pigmentare cenușie a leziunilor pielii.

Deși tratamentul cu doză unică este mai puțin eficient decât tratamentul convențional de 6 luni pentru lepra paucibacilară, este un regim de teren atractiv din punct de vedere operațional și a fost recomandat pentru utilizare de către OMS.

Reacțiile lepra sunt tratate așa cum se arată în Caseta 13.52. Se poate folosi și clorochina.

Educația pacientului

Educarea pacienților cu lepră despre boala lor este vitală. Pacienții trebuie să fie asigurați că, după 3 zile de chimioterapie, nu sunt infecțioși și pot duce o viață socială normală. Trebuie subliniat că deformările grosolane nu sunt inevitabile.

Pacienții cu mâini sau picioare anestezice trebuie să aibă grijă deosebită pentru a evita și trata arsurile și alte răni minore. Încălțămintea bună este importantă. Fizioterapia poate fi necesară pentru a menține gama de mișcare a mușchilor afectați și a articulațiilor învecinate.

Prognoză

Netratată, lepra tuberculoidă are un prognostic bun; se poate auto-vindeca și afectarea nervilor periferici este limitată. Lepra lepromatoasă (LL) este o afecțiune progresivă cu morbiditate ridicată dacă nu este tratată.

După tratament, majoritatea pacienților, în special cei care nu au leziuni nervoase la momentul diagnosticului, se descurcă bine, cu rezoluția leziunilor cutanate. Pacienții borderline sunt expuși riscului de a dezvolta reacții de tip 1, care pot duce la leziuni devastatoare ale nervilor.

Prevenire și control

Strategia anterioară de campanii centralizate de control al lepră a fost acum înlocuită de programe integrate, lucrătorii din domeniul sănătății primare din multe țări fiind acum responsabili pentru detectarea cazurilor și furnizarea de MDT. Nu este încă clar cât de succes va avea acest lucru, mai ales în domeniul de prevenire a dizabilităților care necesită timp.

S-a dovedit că vaccinarea BCG oferă o protecție bună, dar variabilă, împotriva leprei; adăugarea M. leprae ucis la BCG nu sporește protecția.

Rickettsiale și infecțiile bacteriene intracelulare aferente

Febre rickettsiale

Febra rickettsială sunt cele mai frecvente infecții transmise de căpușe. Este important să întrebați pacienții potențial infectați despre contactul cu căpușe, păduchi sau purici. Există două grupe principale de febră rickettsială: febra peteală și tifosul (caseta 13.55).

Patogeneza

Rickettsiae sunt organisme intracelulare Gram-negative care parazitează canalul intestinal al artropodelor. Infecția este de obicei transmisă oamenilor prin piele din excrementele artropodelor, dar saliva unor vectori care mușcă este infectată. Organismele se înmulțesc în celulele endoteliale capilare, producând leziuni la nivelul pielii, SNC, inimă, plămâni, ficat, rinichi și mușchii scheletici. Proliferarea endotelială, asociată cu o reacție perivasculară, poate provoca tromboză și purpură. În tifosul epidemic, creierul este organul țintă; în febra tifosului, sistemul cardiovascular și plămânii în special sunt atacați. O escară, o răni necrotică cu crustă neagră, se găsește adesea în tifosul transmis de căpușe și acarieni (vezi Fig. 13.6C, p. 313). Acest lucru se datorează vasculitei în urma recunoașterii imunologice a organismului inoculat. Ganglionii limfatici regionali se măresc adesea.

Grupul febrei pete

Febră pete de munți stâncoși

Rickettsia rickettsii se transmite prin mușcături de căpușe. Este larg răspândit și în creștere în statele de vest și de sud-est ale SUA și, de asemenea, în America Centrală și de Sud. Perioada de incubație este de aproximativ 7 zile. Erupția apare în aproximativ a treia sau a patra zi de boală, arătând la început ca rujeola, dar în câteva ore se dezvoltă o erupție maculopapulară tipică. Erupția se extinde în 24-48 de ore de la încheieturi, antebrațe și glezne la spate, membre și piept, iar apoi la abdomen, unde este mai puțin pronunțată. În cazuri severe pot apărea hemoragii cutanate și subcutanate mai mari. Ficatul și splina devin palpabile. La extremele vieții, mortalitatea este de 2-12%.

Alte febre pete

R. conorii (febra de boutonneuse) și R. africae (febra de căpușă africană) provoacă tifos de căpușe mediteraneene și africane, care apare și pe subcontinentul indian. Perioada de incubație este de aproximativ 7 zile. Căpușele infectate pot fi culese mergând pe pajiști sau câinii pot aduce căpușe în casă. O examinare atentă poate dezvălui o escară diagnostică și erupția maculopapulară pe trunchi, membre, palme și tălpi. Pot exista delir și semne meningeale în infecțiile severe, dar recuperarea este obișnuită. R. africae poate fi asociat cu multiple escare. Unele cazuri, în special cele cu R. africae, sunt prezente fără erupție cutanată („febră spotlessless"). Alte febre petale sunt prezentate în Caseta 13.55.

grupa tifosului

Scrub febra tifos

Tifusul de frig este cauzat de Orientia tsutsugamushi (fostă Rickettsia tsutsugamushi), transmisă de acarieni. Apare în Orientul Îndepărtat, Myanmar, Pakistan, Bangladesh, India, Indonezia, insulele Pacificului de Sud și Queensland, în special acolo unde peticele de pădure defrișate pentru plantații au atras șobolani și acarieni.

La mulți pacienți se dezvoltă o escară sau mai multe, înconjurată de o zonă de celulită (vezi Fig. 13.6C, p. 313) și mărirea ganglionilor limfatici regionali. Perioada de incubație este de aproximativ 9 zile.

Cazurile ușoare sau subclinice sunt frecvente. Debutul simptomelor este de obicei brusc, cu dureri de cap (adesea retro-orbitale), febră, stare de rău, slăbiciune și tuse. In boala severa, simptomele generale cresc, cu

apatie și prosternare. O erupție maculopapulară eritematoasă apare adesea în aproximativ a 5-a-7 zi și se extinde la trunchi, față și membre, inclusiv la palme și tălpi, cu limfadenopatie generalizată nedureroasă. Erupția dispare în a 14-a zi. Temperatura crește rapid și continuă ca o febră remitentă (adică diferența dintre temperatura maximă și minimă depășește 1°C), rămânând peste normal cu transpirație până când scade în ziua a 12-18. În infecția severă, pacientul este prostrat cu tuse, pneumonie, confuzie și surditate. Se pot dezvolta insuficiență cardiacă, insuficiență renală și hemoragie. Convalescența este adesea lentă și tahicardia poate persista câteva săptămâni.

Tifus epidemic (transportat de păduchi).

Tifusul epidemic este cauzat de R. prowazekii și se transmite prin materiile fecale infectate ale păduchilor corpului uman, de obicei prin zgârierea pielii. Pacienții care suferă de tifos epidemic infectează păduchii, care pleacă atunci când pacientul este febril. În condiții de supraaglomerare, boala se răspândește rapid. Este răspândită în unele părți ale Africii, în special în Etiopia și Rwanda, și în Anzii din America de Sud și Afganistan. Mari epidemii au avut loc în Europa, de obicei ca o continuare a războiului. Perioada de incubație este de obicei de 12-14 zile.

Pot exista câteva zile de indispoziție, dar debutul este mai des brusc, cu frig, febră, cefalee frontală, dureri de spate și membre, constipație și bronșită. Fața este îmbujorată și cianotică, ochii sunt congestionați și pacientul devine confuz. Erupția apare în a 4-a-6-a zi. În stadiile sale incipiente, dispare la presiune, dar în curând devine petechială cu pete subcutanate. Apare mai întâi pe pliurile anterioare ale axilelor, părțile laterale ale abdomenului sau dosul mâinilor, apoi pe trunchi și antebrațe. Gâtul și fața sunt rareori afectate. În a doua săptămână, simptomele cresc în severitate. Se dezvoltă răni pe buze. Limba devine uscată, maro, micșorată și tremurândă. Splina este palpabilă, pulsul slab și pacientul stuporos și delirând. Temperatura scade rapid la sfârșitul celei de-a doua săptămâni și pacientul își revine treptat. În cazurile fatale, pacientul moare de obicei în a doua săptămână din cauza toxemiei, insuficienței cardiace sau renale sau pneumoniei.

Tifus endemic (transportat de purici).

Tifusul transmis de purici sau „endemic" cauzat de R. typhi este endemic în întreaga lume. Oamenii sunt infectați atunci când fecalele sau conținutul unui purice zdrobit, care s-a hrănit cu un șobolan infectat, sunt introduse în piele. Perioada de incubație este de 8-14 zile. Simptomele se aseamănă cu cele ale a

tifos ușor transmis de păduchi. Erupția poate fi puțină și trecătoare.

Investigarea infecției rickettsiale

Investigațiile de rutină ale sângelui nu sunt diagnostice, dar malaria trebuie exclusă prin examinarea filmului de sânge în majoritatea cazurilor și există de obicei hepatită și trombocitopenie. Diagnosticul se face pe motive clinice și răspunsul la tratament și poate fi confirmat prin detectarea anticorpilor sau PCR în laboratoare specializate. Diagnosticele diferențiale includ malarie, tifoidă, sepsis meningococic și leptospiroză.

Managementul febrei rickettsiale

Diferitele febre rickettsiale variază foarte mult ca severitate, dar toate răspund la tetraciclină 500 mg de 4 ori pe zi, doxiciclină 200 mg pe zi sau cloramfenicol 500 mg de 4 ori pe zi timp de 7 zile. Tifusul transmis de păduchi și tifosul de scrub pot fi tratate cu o singură doză de 200 mg doxiciclină, repetată timp de 2-3 zile pentru a preveni recidiva. Au fost raportate tulpini de O. tsutsugamushi rezistente la cloramfenicol și doxiciclină din Thailanda, iar pacienții de aici ar putea avea nevoie de tratament cu rifampicină.

Îngrijirea asistentei medicale este importantă, în special în cazul tifosului epidemic. Sedarea poate fi necesară pentru delir și transfuzia de sânge pentru hemoragie. Febra recidivanta și tifoidă sunt infecții intercurente frecvente în tifosul epidemic, iar pneumonia în tifosul de frig. Ei trebuie căutați și tratați. Convalescența este de obicei prelungită, mai ales la persoanele în vârstă.

Pentru a preveni infecția cu rickettsia, păduchii, puricii, căpușele și acarienii trebuie controlați cu insecticide.

febra Q

Febra Q apare la nivel mondial și este cauzată de organismul asemănător rickettziei Coxiella burnetii, un organism intracelular obligatoriu care poate supraviețui în mediul extracelular. Bovine, ovine și caprine sunt rezervoare importante, iar organismul se transmite prin inhalarea particulelor aerosolizate. O caracteristică importantă a C. burnetii este variația sa antigenică, numită variație de fază, datorită unei modificări a lipopolizaharidei (LPS). Când este izolat de la animale sau oameni, C. burnetii exprimă antigenul de fază I și este foarte infecțios (o singură bacterie este suficientă pentru a infecta un om). În cultură, există o schimbare antigenică la forma de fază II, care nu este infecțioasă. Această schimbare antigenică poate fi măsurată și este valoroasă pentru diferențierea febrei Q acute și cronice.

Caracteristici clinice

Perioada de incubație este de 3-4 săptămâni. Simptomele inițiale sunt nespecifice cu febră, cefalee și frisoane; în 20% din cazuri apare o erupție maculopapulară. Alte prezentări includ pneumonia și hepatita. Febra Q cronica se poate prezenta cu osteomielita, encefalita si endocardita.

Investigatii si management

Diagnosticul este de obicei serologic și stadiul infecției poate fi distins prin teste de izotip și antigene specifice fazei. Titrurile IgM de faza I și II atinge vârful la 4-6 săptămâni. În infecțiile cronice, titrurile de IgG la antigenele de fază I și II pot fi crescute.

Tratamentul prompt al febrei Q acute cu doxiciclină reduce durata febrei. Tratamentul endocarditei cu febră Q este problematic, necesitând terapie prelungită cu doxiciclină și rifampicină sau ciprofloxacină cu hidroxiclorochină; chiar și atunci, organismele nu sunt întotdeauna eradicate. Operația valvulară este adesea necesară (p. 629).

Bartoneloza

Acest grup de boli sunt cauzate de bacilii Gramnegativi intracelulari strâns legați de rickettsiae, care s-au descoperit a fi cauze importante ale endocarditei „culturi negative”. Ele se găsesc la multe animale domestice, cum ar fi pisicile, deși pentru mai multe gazda este prost definită (caseta 13.56). Principalii agenți patogeni umani sunt Bartonella quintana, B. henselae și B. bacilliformis. Infecțiile cu Bartonella sunt asociate cu următoarele:

Febra tranșeelor. Aceasta este o febră recurentă cu dureri severe de picioare și este cauzată de B. quintana. Boala nu este fatală, dar este foarte debilitantă.

Bacteremie și endocardită la persoanele fără adăpost. Endocardita cauzată de B. quintana sau henselae este asociată cu afectarea severă a valvelor cardiace.

Boala zgârieturii pisicii. B. henselae cauzează această limfadenopatie benignă comună la copii și adulți tineri. O veziculă sau papulă se dezvoltă pe cap, gât sau brațe după o zgârietură de pisică. Leziunea se rezolvă spontan, dar poate exista limfadenopatie regională care persistă până la 4 luni înainte de a se rezolva și spontan.

Angiomatoza bacilara. Aceasta este o boală asociată HIV, cauzată de B. quintana sau henselae *(p. 398).*

Febra Oroya și verruga peruana (boala lui Carrion). Acest lucru este endemic în zonele din Peru. Este o boală bifazică cauzată de B. bacilliformis și este transmisă de fluturașii din genul Phlebotomus. Febra, anemia hemolitică și tromboza microvasculară cu ischemie de organ terminal sunt caracteristici. Este adesea fatală dacă nu este tratată.

Investigatii si management

Bartonellae poate fi cultivată din sânge, dar aceasta necesită incubare prelungită folosind medii îmbogățite. Detectarea anticorpilor serici este posibilă.

Speciile de Bartonella sunt sensibile la Ș-lactamine, rifampicină, eritromicină și tetracicline. Utilizarea antibioticelor este ghidată de nevoia clinică. Boala zgârieturii pisicii de obicei

13.56 Boli clinice cauzate de Bartonella spp.

se rezolvă spontan, dar endocardita cu Bartonella necesită înlocuirea valvulară și terapie combinată cu antibiotice.

Infecții cu Chlamydia

Acestea sunt enumerate în Caseta 13.57 și sunt descrise și în capitolele 15 și 19.

Trahomul

Trahomul este o keratoconjunctivită cronică cauzată de Chlamydia trachomatis și este cea mai frecventă cauză de orbire care poate fi evitată. Mediul clasic al trahomului este uscat și murdar, determinând copiii să aibă secreții oculare și nazale. Transmiterea are loc prin muște, pe degete și în cadrul familiilor. În zonele endemice, boala este cel mai frecventă la copii.

Patologia și caracteristicile clinice

Debutul este de obicei insidios. Infecția poate fi asimptomatică, durează ani de zile, poate fi latentă pe perioade lungi și poate recrudesce. Conjunctiva pleoapei superioare este mai întâi afectată de vascularizare și infiltrare celulară. Simptomele precoce includ iritația conjunctivală și blefarospasmul. Foliculii timpurii sunt caracteristici (Fig. 13.29), dar diferențierea clinică de conjunctivită datorată altor virusuri poate fi dificilă. Cicatrizarea provoacă inversarea pleoapelor (entropion), astfel încât genele se freacă de cornee (trichiazis). Corneea devine vascularizată și opaca. Este posibil ca problema să nu fie detectată până când vederea nu începe să scadă.

Investigatii si management

Incluziunile intracelulare pot fi demonstrate în răzuirea conjunctivală prin colorare cu iod sau imunofluorescență. Chlamydia poate fi izolata in embrioni de pui sau cultura celulara.

O singură doză de azitromicină (20 mg/kg) s-a dovedit a fi superioară la 6 săptămâni de unguent oftalmologic cu tetraciclină de două ori pe zi pentru persoanele aflate în programe de tratament în masă. Deformarea și cicatrizarea pleoapelor și opacitățile corneene, ulcerația și cicatrizarea necesită tratament chirurgical după controlul infecției locale.

Prevenirea

Curățenia personală și familială ar trebui îmbunătățită. Îngrijirea adecvată a ochilor nou-născuților și copiilor mici este esențială. Contactele de familie ar trebui examinate. OMS promovează strategia SAFE pentru controlul trahomului (chirurgie, antibiotice, curățarea feței și îmbunătățirea mediului).

INFECȚII PROTOZOALE

Protozoarele sunt responsabile pentru multe boli infecțioase importante. Ele pot fi clasificate în funcție de faptul că provoacă infecție sistemică sau locală. Trichomonaza este descrisă la pagina 417.

Infecții sistemice cu protozoare

Malarie

Malaria la om este cauzată de Plasmodium falciparum, P. vivax, P. ovale, P. malariae și parazitul predominant simian, P. knowlesi. Se transmite prin mușcătura femelelor de țânțari anofeline și apare în zonele tropicale și subtropicale la altitudini sub 1500 de metri (Fig. 13.30). Estimări recente au estimat numărul de episoade de malarie clinică la 515 milioane de cazuri pe an, două treimi dintre acestea având loc în Africa sub-sahariană, în special în rândul copiilor și al femeilor însărcinate. În urma campaniilor anterioare sponsorizate de OMS, care se concentrează pe prevenire și tratament eficient, incidența malariei a fost mult redusă între 1950 și 1960, dar din 1970 a avut loc o reapariție. Mai mult, P. falciparum a devenit acum rezistent la clorochină și sulfadoxină-pirimetamina,

inițial în Asia de Sud-Est și acum în toată Africa. Obiectivul 6 de dezvoltare al mileniului al OMS urmărește să stopeze răspândirea bolii până în 2015, iar campania sa „Roll Back Malaria” a fost concepută pentru a reduce la jumătate mortalitatea până în 2010 prin utilizarea metodelor de control al vectorilor și bolii „cele mai bune dovezi”, cum ar fi terapia combinată cu artemisinină (ACT).

Călătorii sunt sensibili la malarie (p. 309). Datorită creșterii călătoriilor, peste 2000 de cazuri sunt importate anual în Marea Britanie. Majoritatea se datorează P. falciparum, de obicei din Africa, iar dintre aceștia 1% mor din cauza diagnosticării tardive. Imigranții care se întorc acasă după ce au vizitat familia și prietenii în străinătate, dar care au reședință pe termen lung în Marea Britanie sunt în mod deosebit expuși riscului. Ei și-au pierdut imunitatea parțială și nu își dau seama că ar trebui să ia profilaxia malariei. Câțiva oameni care trăiesc în apropierea aeroporturilor din Europa au dobândit malarie de la țânțari importați accidental.

Patogeneza

Ciclul de viață al parazitului malaric

Femela țânțar anofelin se infectează atunci când se hrănește cu sânge uman care conține gametocite, formele sexuale ale parazitului malaric (Figurile 13.31 și 13.32). Dezvoltarea la țânțar durează de la 7 la 20 de zile și are ca rezultat acumularea de sporozoiți în glandele salivare și inocularea în fluxul sanguin uman. Sporozoiții dispar din sângele uman în decurs de o jumătate de oră și intră în ficat. După câteva zile, merozoiții părăsesc ficatul și invadează celulele roșii din sânge, unde au loc alte cicluri asexuate de multiplicare, producând schizoți. Ruptura schizontului eliberează mai mulți merozoiți în sânge și provoacă febră, a cărei periodicitate depinde de specia de parazit.

P. vivax și P. ovale pot persista în celulele hepatice ca forme latente, hipnozoiți, capabili să se dezvolte în merozoiți luni sau ani mai târziu. Astfel, primul atac de malarie clinică poate apărea mult timp după ce pacientul a părăsit zona endemică, iar boala poate recidiva după tratament dacă se administrează medicamente care ucid doar stadiul eritrocitar al parazitului.

P. falciparum și P. malariae nu au o fază exoeritrocitară persistentă, dar recrudescența febrei poate rezulta din multiplicarea paraziților în celulele roșii care nu au fost eliminate prin tratament și procese imunitare (caseta 13.58).

Patologie

Globulele roșii infectate cu malarie sunt predispuse la hemoliză. Acest lucru este cel mai grav cu P. falciparum, care invadează celulele roșii de toate vârstele, dar mai ales celulele tinere; P. vivax și P. ovale invadează reticulocitele și P. malariae

Fig. 13.31 Micrografie electronică cu scanare a oochisturilor de P. falciparum care căptușesc stomacul unui țânțar anofelin.

normoblaste, astfel încât infecțiile să rămână mai ușoare. Anemia poate fi profundă și este agravată de diseritropoieză, splenomegalie și epuizarea rezervelor de folați.

În malaria cu P. falciparum, celulele roșii care conțin trofozoiți aderă la endoteliul vascular din venule postcapilare din creier, rinichi, ficat, plămâni și intestin prin formarea proteinelor „buton". De asemenea, formează „rozete" și rulouri cu celule roșii neinfectate. Vasele devin congestionate, ducând la afectarea pe scară largă a organelor, care este exacerbată prin ruperea schizonților, eliberând substanțe toxice și antigenice (vezi Fig. 13.32).

P. falciparum a influențat evoluția umană, odată cu apariția unor mutații protectoare precum sicklecell (HbS; p. 1032), talasemie (p. 1034), deficit de G6PD (p. 1029) și HLA-B53. P. falciparum nu crește bine în celulele roșii care conțin hemoglobină F, C sau mai ales S. Heterozigoții hemoglobinei S (AS) sunt protejați împotriva complicațiilor letale ale malariei. P. vivax nu poate intra în celulele roșii cărora le lipsește grupa sanguină Duffy; prin urmare, mulți vest-africani și afro-americani sunt protejați.

Caracteristici clinice

Caracteristicile clinice ale malariei sunt nespecifice și diagnosticul trebuie suspectat la oricine se întoarce dintr-o zonă endemică care prezintă caracteristici de infecție.

infectie cu P. falciparum

Aceasta este cea mai periculoasă dintre malarie și pacienții sunt fie „omorâți, fie vindecați". Debutul este adesea insidios, cu stare de rău, cefalee și vărsături. Tusea și diareea ușoară sunt, de asemenea, frecvente. Febra nu are un model anume. Icterul este frecvent din cauza hemolizei și a disfuncției hepatice. Ficatul și splina se măresc și pot deveni sensibile. Anemia se dezvoltă rapid, la fel ca și trombocitopenia.

Un pacient cu malarie falciparum, care aparent nu este grav bolnav, poate dezvolta rapid complicații periculoase (Fig. 13.33 și Caseta 13.59). Malaria cerebrală se manifestă prin confuzie, convulsii sau comă, de obicei fără semne localizative. Copiii mor rapid, fără alte simptome speciale în afară de febră. Imunitatea este afectată în timpul sarcinii și parazitul se poate lega de preferință la o proteină placentară cunoscută sub numele de sulfat de condroitină A. Avortul și întârzierea creșterii intrauterine din cauza parazitării părții materne a placentei sunt frecvente. Splenectomia anterioară crește riscul de malarie severă.

Infecția cu P. vivax și P. ovale

În multe cazuri, boala începe cu câteva zile de febră continuă înainte de apariția crizelor clasice de febră în zile alternative. Febra începe cu o rigoare. Pacientul simte frig și temperatura crește la aproximativ 40°C. După o jumătate de oră până la o oră, începe faza fierbinte sau de spălare. Durează câteva ore și lasă loc transpirației abundente și scăderii treptate a temperaturii. Ciclul se repetă 48 de ore mai târziu. Treptat, splina și ficatul se măresc și pot deveni sensibile. Anemia se dezvoltă lent. Recidivele sunt frecvente în primii 2 ani după părăsirea zonei malarioase și infecția poate fi dobândită prin transfuzie de sânge.

infectie cu P. malariae

Acest lucru este de obicei asociat cu simptome ușoare și accese de febră la fiecare trei zile. Parazitemia poate persista mulți ani, cu o recrudescență ocazională a febrei sau fără a produce niciun simptom. Infecția cronică cu P. malariae provoacă glomerulonefrită și sindrom nefrotic pe termen lung la copii.

Investigatii

Filmele de sânge groase și subțiri colorate cu Giemsa trebuie examinate ori de câte ori se suspectează malaria. În pelicula groasă, eritrocitele sunt lizate, eliberând toate stadiile sanguine ale parazitului. Acest lucru, precum și faptul că se folosește mai mult sânge în pelicule groase, facilitează diagnosticul de parazitemie de nivel scăzut. O peliculă subțire este esențială pentru confirmarea diagnosticului, identificarea speciei de parazit și, în infecțiile cu P. falciparum, pentru cuantificarea încărcăturii parazitare (prin numărarea procentului de eritrocite infectate). Paraziții P. falciparum pot fi foarte puțini, mai ales la pacienții care au fost parțial tratați. În cazul P. falciparum, doar formele de inel sunt în mod normal văzute în stadiile incipiente (vezi Fig. 13.33); la celelalte specii, pot fi găsite toate etapele ciclului eritrocitar. Gametocitele apar după aproximativ 2 săptămâni, persistă după tratament și sunt inofensive, cu excepția faptului că sunt sursa prin care se infectează mai mulți țânțari.

Testele imunocromatografice pentru antigenele malariei, precum OptiMal® (care detectează Plasmodium lactat dehidrogenaza mai multor specii) și ParasightF® (care detectează proteina 2 bogată în histidină P. falciparum), sunt extrem de sensibile și specifice pentru malaria falciparum, dar mai puțin pentru alte specii. Acestea ar trebui utilizate în paralel cu examinarea filmelor de sânge, dar sunt utile în special acolo unde microscopistul are mai puțină experiență în examinarea filmelor de sânge (de exemplu, în Marea Britanie). Testul QBC Malaria este un test de diagnostic al malariei bazat pe microscopie cu fluorescență, care este, de asemenea, utilizat pe scară largă.

Detectarea ADN-ului (PCR) este utilizată în principal în cercetare și este utilă pentru a determina dacă un pacient are o recrudescență a aceluiași parazit al malariei sau o reinfecție cu un nou parazit.

management

Malarie ușoară P. falciparum

Deoarece P. falciparum este acum rezistent la clorochină și sulfadoxină-pirimetamina (Fansidar) aproape în întreaga lume, se recomandă un tratament pe bază de artemisinină. Co-artemether (CoArtem® sau Riamet®) conține artemeter și lumefantrină și se administrează sub formă de 4 comprimate la 0, 8, 24, 36, 48 și 60 de ore. Alternativele sunt chinina pe cale orală (600 mg sare de chinină de 3 ori pe zi timp de 5-7 zile), împreună cu sau urmate fie de doxiciclină (200 mg o dată pe zi timp de 7 zile) fie clindamicină (450 mg de 3 ori pe zi timp de 7 zile) sau atovaquone-proguanil (Malarone®, 4 comprimate o dată pe zi timp de 3 zile). Doxiciclina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, iar artemeterul trebuie evitat la începutul sarcinii.

Politica OMS în Africa se îndreaptă către utilizarea întotdeauna a terapiei combinate pe bază de artemisinină (ACT), de exemplu co-artemeter sau artesunat-amodiaquină. În India și în alte zone, se pot utiliza artesunatul (200 mg oral pe zi timp de 3 zile) și meflochina (1 g oral în ziua 2 și 500 mg oral în ziua 3). Din păcate, rezistența la artemisinină a fost raportată acum în Cambodgia.

Malaria complicată cu P. falciparum

Malaria severă trebuie luată în considerare la orice pacient non-imun cu un număr de paraziți mai mare de 2% și reprezintă o urgență medicală (vezi Caseta 13.59). Managementul include chimioterapie antimalarică precoce și adecvată, tratamentul activ al complicațiilor, corectarea echilibrului lichidian, electrolitic și acido-bazic și evitarea tratamentelor auxiliare dăunătoare.

Tratamentul de elecție este artesunatul intravenos administrat ca 2,4 mg/kg IV la 0, 12 și 24 de ore și apoi o dată pe zi timp de 7 zile. Cu toate acestea, de îndată ce pacientul și-a revenit suficient pentru a înghiți comprimatele, se administrează artesunat oral 2 mg/kg o dată pe zi în locul terapiei intravenoase, pentru a completa o doză totală cumulată de 1718 mg/kg. Administrarea rectală a artesunatului este, de asemenea, dezvoltată pentru a permite administrarea în zonele rurale îndepărtate.

Se poate folosi și sarea de chinină și se începe cu o infuzie cu doză de încărcare de 20 mg/kg timp de 4 ore, până la maximum 1,4 g. Aceasta este urmată de doze de întreținere de 10 mg/kg sare chinină administrate sub formă de perfuzii de 4 ore de 2-3 ori pe zi, până la maximum 700 mg per doză,

Manifestări/complicații severe ale malariei falciparum și gestionarea imediată a acestora

Comă (malaria cerebrală)

Menține căile respiratorii

Asistentă pe partea

Excludeți alte cauze tratabile de comă (de exemplu hipoglicemie, meningită bacteriană)

Evitați tratamentele auxiliare dăunătoare, cum ar fi corticosteroizii, heparina și adrenalina (epinefrina)

Intubati daca este necesar

Hiperpirexie

Burete călduț, evantai, pătură răcoritoare

Medicament antipiretic (paracetamol)

Convulsii

Menține căile respiratorii

Tratați prompt cu diazepam sau injecție cu paraldehidă

Hipoglicemie

Măsurați glicemia

Se administrează injecție cu dextroză 50% urmată de perfuzie cu dextroză 10% (glucagonul poate fi ineficient)

Anemie severă (volum de celule compacte < 15%)

Transfuzați sânge integral proaspăt sau celule împachetate dacă este disponibilă screeningul patogen al sângelui donatorului

Edem pulmonar acut

Asistenta la 45°, administrare oxigen, venesect 250 ml de sange, administrare diuretic, oprire lichide intravenoase

Intubați și adăugați PEEP/CPAP (pag. 193) în hipoxemie care pune viața în pericol

Hemofiltru

Insuficiență renală acută

Excludeți cauzele prerenale

Resuscitare cu fluide, dacă este cazul

Dializă peritoneală (hemofiltrare sau hemodializă dacă este disponibilă)

Sângerare spontană și coagulopatie

Transfuzați sânge integral proaspăt examinat (crioprecipitat/plasmă proaspătă congelată și trombocite, dacă sunt disponibile)

Injecție cu vitamina K

Acidoza metabolica

Excludeți sau tratați hipoglicemia, hipovolemia și septicemia Gramnegativă

Resuscitare cu fluide

Dă oxigen

Șoc („malaria algidă”)

Suspiciune septicemia Gram-negativă

Luați hemoculturi

Dați antimicrobiene parenterale

Corectați tulburările hemodinamice

Pneumonie de aspirație

Dați medicamente antimicrobiene parenterale

Schimbați poziția

Fizioterapie

Dă oxigen

Hiperparazitemie

Luați în considerare schimbul sau transfuzia parțială, manuală sau hemoforeză (de exemplu > 10% din eritrocitele circulante parazitate la pacientul neimun cu boală severă)

Terapie specifică

Artesunat intravenos

Meflochina trebuie evitată din cauza riscului crescut de sindrom neurologic post-malarie

De la OMS. Malaria falciparum severă. În: Malaria severă și complicată. a 3-a edn. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 2000; 94 (suppl. 1): S1-41.

până când pacientul poate lua medicamente pe cale orală. Doza de încărcare nu trebuie administrată dacă pacientul a primit chinină, chinidină sau meflochină în ultimele 24 de ore. Pacienții trebuie monitorizați prin ECG, cu o atenție deosebită duratei QRS și intervalului QT. Meflochina nu trebuie utilizată pentru malarie severă, deoarece nu este disponibilă nicio formă parenterală.

Transfuzia schimbătoare nu a fost testată în studii randomizate controlate, dar poate fi benefică pentru pacienții non-imuni cu parazitemii mari persistente (> 10% eritrocite circulante).

Managementul malariei non-falciparum

Infecțiile cu P. vivax, P. ovale și P. malariae trebuie tratate cu clorochină orală: 600 mg clorochină bază, urmată de 300 mg bază în 6 ore, apoi 150 mg bază de două ori pe zi timp de încă 2 zile. O oarecare rezistență la clorochină a fost raportată din Indonezia.

Recidivele tardive pot fi prevenite prin prescrierea de medicamente antimalarice în doze supresive. Cu toate acestea, „vindecarea radicală" este acum obținută la majoritatea pacienților cu malarie P. vivax sau P. ovale folosind o cură de primachină (15 mg pe zi, timp de 14 zile), care distruge faza hipnozoită din ficat. La cei care au deficit de G6PD se poate dezvolta hemoliza. Cianoza datorată formării de metaemoglobină în celulele roșii este mai frecventă, dar nu este periculoasă.

Prevenirea

Atacurile clinice de malarie pot fi prevenite prin chimioprofilaxie folosind clorochină, atovaquone plus proguanil (Malarone), doxiciclină sau meflochină. Caseta 13.60 oferă dozele recomandate pentru protecția celor neimuni. Riscul de malarie în zona de vizitat și gradul de rezistență la clorochină ghidează recomandările de profilaxie. Recomandările actualizate sunt rezumate la www.fitfortravel.nhs.uk. Fansidar nu trebuie utilizat pentru chimioprofilaxie, deoarece au avut loc decese din cauza agranulocitozei sau a sindromului Stevens-Johnson (p. 1302). Meflochina este utilă în zonele cu rezistență la medicamente multiple, cum ar fi Africa de Est și Centrală și Papua Noua Guinee. Experiența arată că este sigur timp de cel puțin 2 ani, dar există mai multe contraindicații pentru utilizarea sa (vezi Caseta 13.60).

Este necesar un sfat de specialitate pentru persoanele care nu pot tolera agenții de primă linie enumerați sau la care aceștia sunt contraindicați. Meflochina trebuie începută cu 2-3 săptămâni înainte de călătorie pentru a oferi timp pentru evaluare

EBM 13.61 Prevenirea malariei

Plase de pat tratate cu insecticid (ITN)

„Cinci studii clinice controlate randomizate au oferit dovezi puternice că utilizarea pe scară largă a ITN reduce mortalitatea generală cu aproximativ o cincime în Africa. Pentru fiecare 1000 de copii în vârstă

1-5 ani protejat, aproximativ 5,5 vieți pot fi salvate în fiecare an. În Africa, acoperirea completă a ITN ar putea preveni 370 000 de decese de copii pe an.

Repelente electronice pentru țânțari (EMR)

„EMR-urile nu sunt eficiente".

Tratament preventiv intermitent în sarcină

„Medicamentele antimalarice reduc parazitemia prenatală și febra la femeile însărcinate care trăiesc în zonele cu malarie endemică. Pentru femeile aflate în prima sau a doua sarcină, acest lucru reduce cazurile de anemie prenatală severă, parazitemie antenatală și decese perinatale și crește greutatea la naștere.

Tratament preventiv intermitent la copii

„Medicamentele antimalarice reduc malaria clinică, anemia severă și internările la spital. Efectele asupra mortalității și asupra sănătății, dacă profilaxia este oprită, nu sunt cunoscute.

Gamble C, și colab. (2007) PLoS Med 2007; 4(3):e107.

Enayati A, et al. Repelente electronice pentru țânțari pentru prevenirea mușcăturilor de țânțari și a infecției cu malarie. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2007, numărul 2. Art. nr.: CD005434.

Garner P, Gulmezoglu AM. Medicamente pentru prevenirea malariei la gravide. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2006, numărul 4. Art. nr.: CD000169.

Chandramohan D, și colab. BMJ 2005; 331(7519):727-733.

Pentru informații suplimentare: «^P'www.cochrane.org/cochrane-reviews

efecte secundare. Clorochina nu trebuie luată în mod continuu ca profilactic mai mult de 5 ani fără un examen oftalmic regulat, deoarece poate provoca retinopatie ireversibilă. Femeile însărcinate și care alăptează pot lua proguanil sau clorochină în siguranță.

Prevenirea implică, de asemenea, sfaturi despre utilizarea dietiltoluamidei (DEET), acoperirea extremităților când ieși după întuneric și dormitul sub plase de țânțari impregnate cu permetrin (Caseta 13.61).

Controlul malariei în zonele endemice

Există inițiative majore în curs de reducere a malariei în zonele endemice și se estimează că acestea ar fi rentabile, chiar și la un cost de 3 miliarde de dolari pe an. Programele de succes au implicat o combinație de control al vectorilor, inclusiv pulverizarea reziduală în interior, utilizarea plaselor de pat tratate cu insecticid (ITN) de lungă durată și terapie preventivă intermitentă (IPT; doze repetate de medicamente profilactice în grupurile cu risc ridicat, cum ar fi copiii și femeile însărcinate) (vezi Caseta 13.61).

Dezvoltarea unui vaccin complet protector împotriva malariei este încă departe, ceea ce nu este surprinzător, având în vedere că imunitatea naturală este incompletă și nu este de lungă durată. Există, totuși, unele dovezi că vaccinarea poate reduce incidența malariei severe la populații. Vaccinurile de probă sunt evaluate în Africa.

Babezioza

Acest lucru este cauzat de un parazit protozoar intraeritrocitar transmis de căpușe. Există mai mult de 100 de specii de Babesia, toate având un rezervor animal, de obicei fie rozătoare, fie bovine, și sunt transmise la oameni prin intermediul vectorului căpușe Ixodes scapularis. Cele mai multe cazuri de babesioză din SUA se datorează B. microti și cele mai multe din Europa B. divergens. Pacienții prezintă febră și stare de rău la 1-4 săptămâni după mușcătura de căpușă. Boala poate fi complicată de anemie hemolitică. Boala severă este observată la pacienții splenectomizați. Diagnosticul se face prin examinarea filmului sanguin. Tratamentul este cu chinină și clindamicină.

Tripanosomiaza africană (boala somnului)

Boala somnului africană este cauzată de tripanozomi (Fig. 13.34) transmise oamenilor de mușcăturile muștelor tsetse infectate și este unică în Africa sub-sahariană (Fig. 13.35). S-a înregistrat o scădere cu peste 60% a incidenței bolii somnului în Africa din 1990, datorită măsurilor de control mai bune. Tripanosomiaza Trypanosoma brucei gambiense are o răspândire largă în Africa de Vest și Centrală și reprezintă 90% din cazurile raportate. Tripanosomiaza T. brucei rhodesiense se găsește în părți din Africa de Est și Centrală. În Africa de Vest, transmiterea are loc în principal pe malul râului, unde musca se odihnește la umbra copacilor; nu a fost identificat niciun rezervor animal pentru T. gambiense. T. rhodesiense are un mare rezervor în numeroase animale sălbatice și transmiterea are loc la umbra pădurilor care mărginesc pajiști. Populațiile rurale care își câștigă existența din agricultură, pescuit și creșterea animalelor sunt susceptibile. Local

Fig. 13.34 Tripanosomiaza. Micrografie electronică cu scanare care arată tripanozomi înotând printre eritrocite.

Fig. 13.35 Distribuția tripanosomiazei africane umane. Din

Simarro, et al. 2011 - vezi p. 386. Datele sunt din 2009.

oamenii și turiștii care vizitează pădurile infestate cu muște tsetse și rezervoare de animale se pot infecta.

Caracteristici clinice

O mușcătură de către o muscă tse-tse este dureroasă și de obicei devine inflamată, dar dacă sunt introduși tripanozomi, locul poate deveni din nou dureros și umflat aproximativ 10 zile mai târziu („șancrul tripanosomal”) și ganglionii limfatici regionali se măresc („semnul Winterbottom”). În 2-3 săptămâni de la infecție, tripanozomii invadează fluxul sanguin. Boala se caracterizează printr-un stadiu precoce hemato-limfatic și un stadiu encefalitic târziu, în care parazitul traversează bariera hemato-encefalică și se dezvoltă encefalopatia cronică.

Infecții cu Rhodesiense

În aceste infecții, boala este mai acută și mai gravă decât în infecțiile gambiense, astfel încât, în decurs de zile sau câteva săptămâni, pacientul este de obicei grav bolnav și poate să fi dezvoltat revărsate pleurale și semne de miocardită sau hepatită. Poate exista o erupție petehială. Pacientul poate muri înainte să apară semne de implicare a SNC. Dacă boala este mai puțin acută, se dezvoltă somnolență, tremor și comă.

Infecții Gambiene

Distincția dintre stadiile incipiente și cele tardive poate să nu fie evidentă în infecțiile gambiense. Boala are de obicei un curs lent pe parcursul lunilor sau anii, cu accese neregulate de febră și mărirea ganglionilor limfatici. Acestea sunt în mod caracteristic ferme, discrete, cauciucate și nedureroase și sunt deosebit de proeminente în triunghiul posterior al gâtului. Splina și ficatul pot deveni palpabile. După câteva luni fără tratament, SNC este invadat. Acest lucru se manifestă clinic prin dureri de cap și modificarea comportamentului, tocirea funcțiilor mentale superioare, insomnie noaptea și somnolență ziua, confuzie mentală și în cele din urmă tremor, pareze, epuizare, comă și moarte.

Investigatii

Tripanosomiaza trebuie luată în considerare la orice pacient febril dintr-o zonă endemică. În infecțiile cu rhodesiense, peliculele groase și subțiri de sânge, colorate ca pentru detectarea malariei, vor dezvălui tripanozomi. Tripanozomii pot fi observați în sânge sau prin puncția leziunii primare în stadiile incipiente ale infecțiilor gambiense, dar de obicei este mai ușor să le demonstrați prin aspirarea unui ganglion limfatic. Metodele de concentrare includ microscopia buffy coat și cromatografia de schimb anionic în miniatură.

Datorită naturii ciclice a parazitemiei, diagnosticul se face adesea prin demonstrarea anticorpilor cu ajutorul unui card de screening simplu, rapid al testului de tripanosomiază de aglutinare (CATT), urmat de confirmarea parazitologică. Dacă SNC este afectat, numărul de celule (> 20 x 109 leucocite pe litru) și conținutul de proteine din LCR sunt crescute și glucoza este diminuată. Un nivel foarte ridicat de IgM seric sau prezența IgM în LCR sugerează tripanosomiază. Recunoașterea implicării SNC este critică, deoarece eșecul în tratarea acesteia poate fi fatal.

management

Din păcate, opțiunile terapeutice pentru tripanosomiaza africană sunt limitate și majoritatea medicamentelor antitripanosomiale sunt toxice și costisitoare. Prognosticul este bun dacă tratamentul este început devreme, înainte ca creierul să fie invadat. În această etapă, suramină intravenoasă, după o doză de test de 100-200 mg, trebuie administrată pentru infecțiile cu rhodesiense (1 g în zilele 1, 3, 7, 14 și 21). Pentru infecțiile gambiense, se administrează pentamidină intramusculară sau intravenoasă 4 mg/kg timp de 10 zile (caseta 13.62).

Tripanosomiaza Gambiense

Etapa 1

Prima linie: pentamidină

Linia a doua: eflornitină sau melarsoprol

Etapa 2

Prima linie: eflornitină

Linia a doua: melarsoprol

Tripanosomiaza Rhodesiense

Etapa 1

Prima linie: suramină

Linia a doua: melarsoprol

Etapa 2

Prima linie: melarsoprol

Linia a doua: nifurtimox combinat cu melarsoprol

Odată ce sistemul nervos este afectat, tratamentul cu melarsoprol (un arsenic) este eficient atât pentru bolile Africii de Est, cât și de Vest. Se utilizează în doză de 2-3,6 mg/kg/zi IV pentru prima cură și 3,6 mg/kg/zi după aceea. Se fac trei cure de tratament de 3 zile, separate de 7 zile și de 10-21 de zile. Melarsoprolul trebuie administrat împreună cu prednisolon 1 mg/kg până la 40 mg început cu 1-2 zile înainte, continuat în timpul tratamentului și redus după tratament pentru a reduce efectele secundare. Mortalitatea legată de tratament cu melarsoprol este de 4-12% din cauza encefalopatiei reactive. Pentru infecțiile SNC datorate gambiense, eflornitina (DFMO), un inhibitor ireversibil al ornitin decarboxilazei (100 și 150 mg/kg IV de 4 ori pe zi timp de 14 zile pentru adulți și, respectiv, copii), este considerată o opțiune mai sigură și mai rentabilă. Combinațiile de eflornitină (400 mg pe zi timp de 7 zile) cu nifurtimox oral (15 mg/kg pe zi timp de 15 zile) s-au dovedit a reduce recăderile, decesele și toxicitatea medicamentului.

Prevenirea

În zonele endemice gambiense, pot fi luate diferite măsuri împotriva muștelor tsetse, iar echipele de teren ajută la detectarea și tratarea infecției umane timpurii. În zonele Rhodesiense, controlul este dificil.

Tripanosomiaza americană (boala lui Chagas)

Boala lui Chagas apare pe scară largă în America de Sud și Centrală. Cauza este Trypanosoma cruzi, transmisă la om din fecalele unei insecte reduviide (triatomine), în care tripanosomii au un ciclu de dezvoltare înainte de a deveni infectați pentru oameni. Aceste insecte trăiesc în pădurile sălbatice, în crăpături, vizuini și palmieri. Gângăria Triatoma infestans a devenit domesticită în țările din Conul de Sud (Argentina, Brazilia, Chile, Paraguay și Uruguay). Trăiește în pereții de noroi și stropi și acoperișurile de paie ale caselor rurale simple și apare noaptea pentru a se hrăni și a-și face nevoile pe ocupanții care dorm. Fecalele infectate sunt frecate prin conjunctivă, mucoasa gurii sau nasului sau abraziunile pielii. Peste o sută de specii de mamifere, domestice, peridomestice și sălbatice, pot servi drept rezervoare de infecție. În unele zone, transfuzia de sânge reprezintă aproximativ 5% din cazuri. Transmiterea congenitală apare ocazional.

Patologie

Tripanozomii migrează prin fluxul sanguin, se dezvoltă în forme de amastigote în țesuturi și se înmulțesc intracelular prin fisiune binară. În faza acută (în principal mediată celular),

apare inflamația mușchilor și capilarelor cardiace parazitați, precum și a celor neparazitați, rezultând miocardită acută. În faza cronică, atrofia miocardică focală, semne de congestie pasivă cronică și fenomene tromboembolice, cardiomegalie și anevrism cardiac apical sunt constatări importante. În forma digestivă a bolii, se observă miozită focală și leziuni discontinue ale plexului mienteric intramural, predominant în esofag și colon.

Caracteristici clinice

Faza acuta

Manifestările clinice ale fazei acute sunt observate la doar 1-2% dintre indivizii care sunt infectați înainte de vârsta de 15 ani. Copiii mici (1-5 ani) sunt cel mai frecvent afectați. Intrarea lui T. cruzi printr-o abraziune produce o umflare fermă de culoare roșie închisă și mărirea ganglionilor limfatici regionali. O leziune conjunctivală, deși mai puțin frecventă, este caracteristică; umflarea unilaterală fermă, roșiatică a pleoapelor poate închide ochiul și constituie „semnul Romanei". La câțiva pacienți apare în curând o infecție acută generalizată, cu erupție tranzitorie morbiliformă sau urticariană, febră, limfadenopatie și mărirea splinei și ficatului. La o mică minoritate de pacienți, pot fi observate miocardită acută și insuficiență cardiacă sau caracteristici neurologice, inclusiv modificări de personalitate și semne de meningoencefalită. Infecția acută poate fi fatală pentru sugari.

Faza cronică

Aproximativ 50-70% dintre pacienții infectați devin seropozitivi și dezvoltă o formă nedeterminată atunci când nu se detectează parazitemie. Au o durată de viață normală, fără simptome, dar sunt un rezervor natural pentru boală și mențin ciclul de viață al paraziților. După o perioadă latentă de câțiva ani, 10-30% din cazurile cronice dezvoltă miocardită de grad scăzut, iar deteriorarea fibrelor conducătoare determină o cardiomiopatie caracterizată prin dilatare cardiacă, aritmii, bloc cardiac parțial sau complet și moarte subită. La aproape 10% dintre pacienți, afectarea plexului Auerbach are ca rezultat dilatarea diferitelor părți ale canalului alimentar, în special a colonului și esofagului, așa-numita boală „mega". Dilatarea căilor biliare și a bronhiilor este, de asemenea, o sechelă recunoscută. Procesele autoimune pot fi responsabile pentru o mare parte din daune. Există variații geografice ale modelului de bază al bolii. Reactivarea bolii Chagas poate apărea la pacienţii cu HIV dacă numărul de CD4 scade sub 200 celule/mm3 (p. 393); aceasta poate provoca leziuni ocupante de spatiu cu o prezentare asemanatoare cu encefalita, encefalita, meningoencefalita sau miocardita Toxoplasma.

Investigatii

T. cruzi este ușor de detectat într-un film de sânge în boala acută. În bolile cronice, poate fi recuperată în până la 50% din cazuri prin xenodiagnostic, în care insectele reduviide crescute în laborator, fără infecție, au voie să se hrănească cu pacientul; ulterior, intestinul din spate sau fecalele insectei sunt examinate pentru paraziți. Detectarea ADN-ului paraziților prin PCR în sângele pacientului este o metodă foarte sensibilă pentru documentarea infecției și, în plus,

poate fi folosită în fecalele insectelor utilizate în testele de xenodiagnostic pentru a îmbunătăți sensibilitatea. Detectarea anticorpilor este, de asemenea, foarte sensibilă.

Management si prevenire

Agenții paraziticide sunt utilizați pentru a trata faza acută, boala congenitală și faza cronică precoce (în decurs de 10 ani de la infecție). Nifurtimox se administrează pe cale orală. Doza, care trebuie supravegheată cu atenție pentru a minimiza toxicitatea, păstrând în același timp activitatea paraziticidă, este de 10 mg/kg împărțită în trei doze egale, zilnic pe cale orală timp de 60-90 de zile. Doza la copii este de 15 mg/kg zilnic. Se obțin rate de vindecare de 80% în boala acută. Benznidazolul este o alternativă, administrat în doză de 5-10 mg/kg zilnic pe cale orală, în două prize divizate timp de 60 de zile; copiii primesc 10 mg/kg zilnic. Atât nifurtimoxul cât și benznidazolul sunt toxice, cu rate de reacții adverse de 30-55%. Tratamentul medicamentos specific al formei cronice este acum din ce în ce mai mult

favorizat, dar, în bolile „mega” cardiace sau digestive, nu inversează leziunile tisulare stabilite. Poate fi necesară o intervenție chirurgicală.

Măsurile preventive includ îmbunătățirea locuințelor și distrugerea insectelor reduviide prin pulverizarea caselor cu insecticide. Donatorii de sânge ar trebui să fie examinați.

Toxoplasmoza

Toxoplasma gondii este un parazit intracelular. Faza sexuală a ciclului de viață al parazitului (Fig. 13.36) are loc în epiteliul intestinal subțire al pisicii domestice. Oochisturile sunt aruncate în fecalele pisicilor și sunt răspândite la gazde intermediare (porci, oi și, de asemenea, oameni) prin contaminarea pe scară largă a solului. Oochisturile pot supraviețui în condiții umede săptămâni sau luni. Odată ce sunt ingerați, parazitul se transformă în tahizoiți cu diviziune rapidă prin cicluri de multiplicare asexuată. Acest lucru duce la formarea de chisturi tisulare microscopice care conțin bradizoiți, care persistă pe toată durata de viață a gazdei. Pisicile se infectează sau se reinfectează prin ingerarea de chisturi tisulare la pradă, cum ar fi rozătoarele și păsările.

Dobândirea umană a infecției are loc prin sol contaminat cu oochisturi, salate și legume sau prin ingestia sau degustarea de carne crudă sau insuficient gătită care conține chisturi tisulare. Oile, porcii și iepurii sunt cele mai comune surse de carne. Focarele de toxoplasmoză au fost legate de consumul de apă nefiltrată. În țările dezvoltate, toxoplasmoza este cea mai frecventă infecție cu protozoare; aproximativ 22% dintre adulții din Marea Britanie sunt seropozitivi. Majoritatea infecțiilor primare sunt subclinice; cu toate acestea, se crede că toxoplasmoza reprezintă aproximativ 15% din febra glandulară heterofilă negativă la anticorpi (p. 320). În India sau Brazilia, aproximativ 40-60% dintre femelele gravide sunt seropozitive pentru T. gondii. În infecția cu HIV-1 (p. 402), toxoplasmoza este o infecție oportunistă importantă cu morbiditate și mortalitate

considerabilă. Toxoplasmoza generalizată a fost descrisă după infecția accidentală de laborator cu tulpini foarte virulente.

Caracteristici clinice

La majoritatea indivizilor imunocompetenți, inclusiv copiii și femeile însărcinate, infecția trece neobservată. La aproximativ 10% dintre pacienți, provoacă o boală autolimitată, cel mai frecvent la adulții cu vârsta cuprinsă între 25-35 de ani. Cea mai frecventă caracteristică de prezentare este limfadenopatia nedureroasă, fie locală, fie generalizată. În special, sunt implicați ganglionii cervicali, dar pot fi afectate grupele mediastinale, mezenterice sau retroperitoneale. Splina este rar palpabilă. Majoritatea pacienților nu prezintă simptome sistemice, dar unii se plâng de stare de rău, febră, oboseală, dureri musculare, dureri în gât și cefalee. Rezolvarea completă apare de obicei în câteva luni, deși simptomele și limfadenopatia tind să fluctueze în mod imprevizibil și unii pacienți nu își revin complet timp de un an sau mai mult. Foarte rar, pacienții pot dezvolta encefalită, miocardită, polimiozită, pneumonită sau hepatită. Retinochoroidita (Fig. 13.37) este aproape întotdeauna rezultatul infecției congenitale, dar a fost raportată și în bolile dobândite.

Toxoplasmoza congenitala

Toxoplasmoza acută, preponderent subclinică, afectează 0,3-1% dintre gravide, cu o rată de transmitere la făt de aproximativ 60%, care crește odată cu creșterea gestației. Femelele seropozitive infectate cu 6 luni înainte de concepție nu au niciun risc de transmitere fetală. Boala congenitală afectează aproximativ 40% dintre fetușii infectați și este mai probabilă și mai severă cu infecția la începutul gestației (vezi Caseta 13.28, p. 314). Multe infecții fetale sunt subclinice la naștere, dar sechelele pe termen lung includ retinocoroidita, microcefalie și hidrocefalie.

Investigatii

Spre deosebire de pacienții imunocompromiși, la care diagnosticul necesită adesea detectarea directă a paraziților, serologia este adesea folosită la indivizii imunocompetenți.

Cel mai frecvent este folosit testul colorantului Sabin-Feldman (test de anticorp fluorescent indirect), care detectează anticorpul IgG. Infecția recentă este indicată de o creștere de patru ori sau mai mare a titrului atunci când serurile pereche sunt testate în paralel. Titrurile maxime de 1/1000 sau mai mult sunt atinse în decurs de 1-2 luni de la debutul infecției, iar testul colorantului devine apoi un indicator nesigur al infecției recente. Detectarea nivelurilor semnificative de anticorpi IgM specifici Toxoplasma poate fi utilă în confirmarea infecției acute. Un rezultat fals pozitiv sau persistența anticorpilor IgM ani de zile după infecție face interpretarea dificilă; cu toate acestea, anticorpii IgM negativi exclud practic infecția acută.

În timpul sarcinii, este esențial să se facă diferența între infecția recentă și cea trecută; prezența anticorpilor IgG cu aviditate ridicată exclude infecția dobândită în ultimele 3-4 luni.

Dacă este necesar, prezența organismelor Toxoplasma într-o biopsie a ganglionului limfatic poate fi căutată prin colorarea histochimică a secțiunilor cu antiser T. gondii sau prin utilizarea PCR pentru a detecta ADN-ul specific Toxoplasmei.

management

La subiecții imunocompetenți, toxoplasmoza necomplicată este autolimitată și răspunde slab la terapia antimicrobiană. Tratamentul cu pirimetamina, sulfadiazină și acid folinic este de obicei rezervat cazurilor rare de boală severă sau progresivă și infecției la pacienții imunodeprimați.

La o femeie însărcinată cu o infecție recentă stabilită, spiramicină (3 g pe zi în doze divizate) trebuie administrată până la termen. Odată stabilită infecția fetală, se recomandă tratamentul cu sulfadiazină și pirimetamina plus folinat de calciu (spiramicina nu traversează bariera placentară). Costul/beneficiu al screening-ului de rutină și al tratamentului cu toxoplasmă în timpul sarcinii este dezbătut în multe țări. Nu există dovezi suficiente pentru a determina efectele asupra mamei sau copilului ale tratamentului antiparazitar curent pentru femeile care se transformă în sarcină.

leishmanioza

Leishmanioza este cauzată de protozoare unicelulare, flagelate, intracelulare aparținând genului Leishmania (ordinul Kinetoplastidae). Există 21 de specii de leishmanial care provoacă mai multe sindroame clinice diverse, care pot fi clasificate în trei grupuri mari:

leishmanioza viscerală (VL, kala-azar)

leishmanioză cutanată (CL)

leishmanioza mucoasei (ML).

Epidemiologie și transmitere

Deși cele mai multe sindroame clinice sunt cauzate de transmiterea zoonotică a paraziților de la animale (în principal rezervoare canine și rozătoare) la oameni prin vectori flebotominei (fig. 13.38A), oamenii sunt singurul rezervor cunoscut (antroponotic) în focarele majore de VL din subcontinentul indian și pentru transmiterea drogurilor injectabile și leishmaniozei (fig. C). Leishmanioza apare în aproximativ 100 de țări din întreaga lume, cu o incidență anuală estimată la 2 milioane de cazuri noi (500 000 pentru VL și 1,5 milioane pentru CL).

Zoonotic VL, CL

L. infantum

L. major

L. mexicana complex

L. (V.) complex brasiliensis

Antroponotic VL, CL

L. donovani

L. tropica

Antroponotic la consumatorii de droguri injectabile

Coinfecția HIV-VL

L. infantum

Ciclul de viață al Leishmania este prezentat în Figura 13.39. Promastigotele flagelare (10-20 pm) sunt introduse de femelele hrănitoare. Promastigotele sunt preluate de neutrofile, care suferă apoptoză și apoi sunt înghițite de macrofage, în care paraziții se transformă în amastigoți (2-4 pm; corp Leishman-Donovan). Acestea se înmulțesc, provocând în cele din urmă liza macrofagelor și infectarea altor celule. Musculitele culeg amastigote atunci când se hrănesc cu pacienți infectați sau rezervoare animale. La nisipul, parazitul se transformă într-un promastigot flagelar, care se înmulțește prin fisiune binară în intestinul vectorului și migrează spre proboscis pentru a infecta o nouă gazdă.

Musculitele trăiesc în climă caldă și umedă în crăpăturile și crăpăturile caselor de noroi sau paie și depun ouă în materie organică. Oamenii care trăiesc în astfel de condiții sunt mai predispuși la dobândirea bolii. Femelele mușcă de nisip în timpul nopții și se hrănesc de preferință cu animale; oamenii sunt gazde întâmplătoare.

Leishmanioza viscerală (kala-azar)

VL este cauzată de complexul protozoar Leishmania donovani (cuprinzând L. donovani, L. infantum și L. chagasi). India, Sudanul, Bangladesh și Brazilia reprezintă 90% din cazurile de LV, în timp ce alte regiuni afectate includ

Musculița nisipului

(Phlebotomus în emisfera estică,
Lutzomyia și Psychodopygus
în emisfera vestică)

(uneori) (uneori)

L. brasiliensis L. donovani

Fig. 13.39 Ciclul de viață al Leishmania. Din Knight 1982 - vezi p. 386.

L. chagasi *L. infantum L. donovani*

Fig. 13.40 Distribuția mondială a leishmaniozei viscerale.

Mediterana, Africa de Est, China, Arabia, Israel și alte țări sud-americane (Fig. 13.40). În plus față de transmiterea fleborelui, s-a raportat și că VL urmează transfuziei de sânge, iar boala se poate prezenta în mod neașteptat la pacienții cu imunosupresie - de exemplu, după transplantul renal și în infecția cu HIV.

Marea majoritate a persoanelor infectate rămân asimptomatice. În bolile viscerale sunt implicate în primul rând splina, ficatul, măduva osoasă și ganglionii limfatici.

Caracteristici clinice

În subcontinentul indian, adulții și copiii sunt afectați în mod egal; în altă parte, VL este în principal o boală a copiilor mici și sugarilor, cu excepția adulților cu co-infecție HIV. Perioada de incubație variază de la săptămâni la luni (ocazional câțiva ani).

Primul semn de infecție este febra mare, de obicei însoțită de rigoare și frisoane. Intensitatea febrei scade în timp, iar pacienții pot deveni afebrili pentru perioade care variază de la săptămâni la luni. Aceasta este urmată de o recidivă a febrei, adesea de intensitate mai mică. Splenomegalia se dezvoltă rapid în primele câteva săptămâni și devine masivă pe măsură ce boala progresează. Hepatomegalia moderată apare mai târziu. Limfadenopatia este observată în majoritatea cazurilor în Africa, Marea Mediterană și America de Sud, dar este rară în subcontinentul indian. Decolorarea negricioasă a pielii, de la care boala și-a derivat numele, kala-azar (cuvântul hindi pentru „febra neagră"), este o caracteristică a bolii avansate și este acum rar întâlnită. Pancitopenia este o caracteristică comună. Anemia moderată până la severă se dezvoltă rapid și poate duce la insuficiență cardiacă congestivă și caracteristici clinice asociate. Trombocitopenia, adesea agravată de disfuncția hepatică, poate duce la sângerare de la retină, tractul gastrointestinal și nas. În boala avansată, hipoalbuminemia se poate manifesta prin edem pedalier, ascită și anasarca (edem generalizat și umflare).

Pe măsură ce boala avansează, există o imunosupresie profundă și infecțiile secundare sunt foarte frecvente. Acestea includ tuberculoza, pneumonia, dizenteria amebiană sau bacilară severă, gastroenterita, herpes zoster și varicela. Infecțiile cutanate, furunculele, celulita și scabia sunt frecvente. Fără un tratament adecvat, majoritatea pacienților cu LV clinică mor.

Investigatii

Pancitopenia este cea mai dominantă caracteristică, cu granulocitopenie și monocitoză. Hipergamaglobulinemia policlonală, în principal IgG urmată de IgM, și hipoalbuminemia sunt observate mai târziu.

Demonstrarea amastigotelor (corpii Leishman-Donovan) în frotiurile splenice este cel mai eficient mijloc de diagnostic, cu o sensibilitate de 98% (Fig. 13.41); cu toate acestea, prezintă un risc de hemoragie gravă la mâinile neexperimentate. Metodele mai sigure, cum ar fi frotiurile de măduvă osoasă sau de ganglioni limfatici, nu sunt la fel de sensibile. Paraziții pot fi evidențiați în frotiurile cu blană leucoplastică, în special la pacienții cu imunodepresie. Sensibilitatea poate fi îmbunătățită prin cultivarea materialului aspirat sau prin PCR pentru detectarea ADN-ului și identificarea speciilor, dar aceste teste pot fi efectuate doar în laboratoare specializate.

Serodiagnostica, prin ELISA sau testul de anticorpi de imunofluorescență, este folosită în țările dezvoltate. În regiunile endemice, au devenit populare un test de aglutinare directă extrem de sensibil, folosind promastigoți colorați și un test rapid imunocromatografic k39 la fel de eficient. Aceste teste rămân pozitive timp de câteva luni după ce a fost obținută vindecarea, așa că nu prezice

Fig. 13.41 Frotiu splenic care prezintă numeroase amastigote intracelulare și câteva extracelulare.

răspuns la tratament sau recădere. Marea majoritate a persoanelor expuse la parazit nu dezvoltă o boală clinică, dar pot avea teste serologice pozitive ulterior. Gelul formal (aldehidă) sau alte teste similare bazate pe detectarea globulinei crescute au valoare limitată și nu ar trebui utilizate pentru diagnosticul de LV.

Diagnostic diferențial

Acestea includ malaria, tifoidul, tuberculoza, schistosomiaza și multe alte afecțiuni infecțioase și neoplazice, dintre care unele pot coexista cu VL. Febra, splenomegalia, pancitopenia și non-răspunsul la terapia antimalarică pot oferi indicii înainte ca diagnosticul specific de laborator să fie pus.

management

Antimoniale pentavalente

Compușii de antimoniu (Sb) au fost primele medicamente utilizate pentru tratamentul leishmaniozei și rămân principalul tratament în majoritatea părților lumii. Excepție este subcontinentul indian, în special statul Bihar, unde aproape două treimi din cazuri sunt refractare la tratamentul cu Sb. În mod tradițional, antimoniul pentavalent este disponibil sub formă de stibogluconat de sodiu (100 mg/mL) în țările vorbitoare de limbă engleză și

antimoniatul de meglumină (85 mg/mL) în cele vorbitoare de limbă franceză. Doza zilnică este de 20 mg/kg greutate corporală, administrată fie intravenos, fie intramuscular timp de 28-30 de zile. Efectele secundare sunt frecvente și includ artralgii, mialgii, creșterea transaminazelor hepatice, pancreatită (în special la pacienții co-infectați cu HIV) și modificări ECG (inversarea undei T și amplitudine redusă). Cardiotoxicitatea severă, care se manifestă prin supradenivelarea segmentului ST concav, prelungirea QTc mai mare de 0,5 msec și disritmii ventriculare, nu este neobișnuită. Incidența cardiotoxicității și a morții poate fi foarte mare cu Sb fabricat necorespunzător.

Amfotericina B

Amfotericină B deoxicolat, administrat o dată pe zi sau în zile alternative la o doză de 0,75-1,00 mg/kg pentru 15-20 doze, este utilizat ca medicament de primă linie în multe regiuni în care există un nivel semnificativ de lipsă de răspuns Sb. Are o rată de vindecare de aproape 100%. Efectele secundare legate de perfuzie, de exemplu febră mare cu rigoare, tromboflebită, diaree și vărsături, sunt extrem de frecvente. Evenimentele adverse grave, cum ar fi toxicitatea renală sau hepatică, hipokaliemia și trombocitopenia, nu sunt mai puțin frecvente.

Formulările lipidice ale amfotericinei B (p. 160) sunt mai puțin toxice. AmBisome este aprobat de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente și este terapia de primă linie în Europa pentru VL. Dozele de medicament variază în funcție de locația geografică. În subcontinentul indian, o doză totală de 10 sau 15 mg/kg, administrată într-o singură doză sau, respectiv, în doze multiple pe mai multe zile, este considerată adecvată, în timp ce în Africa 14-18 mg, iar în America de Sud și Europa 21-24 mg, în doze divizate, de obicei repartizate pe 10 zile, este necesară pentru pacienții imunocompetenți. Dozele zilnice mari de formulări lipidice sunt bine tolerate, iar într-un studiu o singură doză de 10 mg/kg de AmBisome a vindecat 96% dintre pacienții indieni. AmBisome a fost pus la dispoziție la un preț preferențial scăzut pentru țările în curs de dezvoltare și este de așteptat o utilizare mai mare a acestui medicament pentru tratamentul LV.

EBM 13'63 Terapie combinată pentru leishmanioza viscerală**

„În India, combinațiile dintr-o singură doză de amfotericină lipozomală B (AmBisome, 5 mg/kg) fie cu 7 zile de miltefozină, fie cu 10 zile de paromomicină, fie cu 10 zile fiecare de miltefozină și paromomicină, au vindecat cel puțin 97% dintre pacienți". „În Sudan, o combinație de 17 zile de antimoniu (Sb) cu paromomicină produce o rată de vindecare similară (> 90%) cu tratamentul convențional cu 30 de zile de antimoniu.

Sundar S, și colab. Lancet 2011; 377:477-486.

Musa A, și colab. PLoS NTD 2012; e1674.

Alte medicamente

Medicamentul oral miltefosina, un alchil fosfolipid, a fost aprobat în mai multe țări pentru tratamentul VL. O doză zilnică de 50 mg (greutatea corporală a pacientului < 25 kg) până la 100 mg (> 25 kg), sau 2,5 mg/kg greutate corporală pentru copii, timp de 28 de zile, vindecă peste 90% dintre pacienți. Efectele secundare includ vărsături ușoare până la moderate și diaree și rareori alergie cutanată sau toxicitate renală sau hepatică. Deoarece este un medicament teratogen, nu poate fi utilizat în sarcină; Pacienților de sex feminin li se recomandă să nu rămână însărcinate pe durata tratamentului și 3 luni după aceea, din cauza timpului său de înjumătățire de aproape 1 săptămână.

Paromomicina este o aminoglicozidă care a fost supusă unor teste în India și Africa și este foarte eficientă dacă este administrată intramuscular la 11 mg/kg greutate corporală de bază de paromomicină, zilnic, timp de 3 săptămâni. Nu se observă toxicitate auditivă sau renală semnificativă. Medicamentul a fost aprobat în India pentru tratamentul VL.

Izetionatul de pentamidină a fost utilizat pentru a trata pacienții refractari la Sb cu LV. Cu toate acestea, scăderea eficacității și efectele secundare grave, cum ar fi diabetul zaharat de tip 1, hipoglicemia și hipotensiunea arterială, au dus la abandonarea acestuia.

Este posibil ca terapia multimedicamentală a VL să fie utilizată din ce în ce mai mult pentru a preveni apariția rezistenței la medicamente (caseta 13.63).

Răspuns la tratament

Un răspuns bun are ca rezultat scăderea febrei, o senzație de bine, scăderea treptată a dimensiunii splinei, creșterea în greutate și recuperarea numărului de sânge. Pacienții trebuie urmăriți în mod regulat pentru o perioadă de 6-12 luni, deoarece o mică minoritate poate prezenta o recidivă a bolii în această perioadă, indiferent de regimul de tratament.

Coinfecția HIV-leishmanioză viscerală

Imunosupresia indusă de HIV (cap. 14) crește riscul de a contracta VL de 100-1000 de ori. Cele mai multe cazuri de co-infecție HIV-VL au fost raportate din Spania, Franța, Italia și Portugalia. Terapia antiretrovială (ART) a condus la o scădere remarcabilă a incidenței co-infecției cu LV în Europa. Cu toate acestea, numărul crește în Africa (în principal Etiopia), Brazilia și în subcontinentul indian.

Deși triada clinică de febră, splenomegalie și hepatomegalie se găsește la majoritatea pacienților co-infectați, cei cu un număr scăzut de CD4 pot avea prezentări clinice atipice, reprezentând o provocare diagnostică. VL se poate prezenta cu afectare gastrointestinală (stomac, duoden sau colon), ascita, pleurală sau pericardică

efuziune sau implicarea plămânilor, amigdalelor, mucoasei bucale sau a pielii. Principiile de diagnostic rămân aceleași ca și la pacienții non-HIV. Paraziții sunt numeroși și ușor de demonstrat, chiar și în preparatele pentru buffy coat. Uneori, amastigotele se găsesc în locuri neobișnuite, cum ar fi lichidul de lavaj bronhoalveolar, lichidul pleural sau biopsiile

tractului gastrointestinal. Imunofluorescența, Western blot, ELISA și alte teste serologice utilizate individual au sensibilitate scăzută. Detectarea ADN-ului prin PCR a sângelui sau a stratului de leucoplast al acestuia este sensibilă în proporţie de cel puţin 95% şi urmărește cu exactitate recuperarea și recidiva.

Tratamentul LV cu co-infecţia HIV este în esență același ca la pacienții imunocompetenți, dar există unele diferențe în ceea ce privește rezultatul. Amfotericina B convențională (0,7 mg/kg/zi timp de 28 de zile) poate fi mai eficientă în obținerea vindecării inițiale decât Sb (20 mg/kg/zi timp de 28 de zile). Folosind doze mari de amfotericină B lipozomală (4 mg/kg în zilele 1-5, 10, 17, 24, 31 și 38), este posibilă o rată mare de vindecare. Cu toate acestea, acești pacienți co-infectaţi au tendinţa de a recidivă în decurs de 1 an. Pentru prevenirea recăderii este utilă chimioterapia de întreținere cu amfotericină B lipozomală lunară.

Leishmanioza dermică post-kala-azar

După tratament și aparentă recuperare din boala viscerală din India și Sudan, unii pacienți dezvoltă manifestări dermatologice din cauza infecției parazitare locale.

Caracteristici clinice

În India, modificările dermatologice apar la o mică minoritate de pacienţi la 6 luni până la cel puțin 3 ani de la infecția inițială. Sunt văzute ca macule, papule, noduli (cel mai frecvent) și plăci, care au o predilecție pentru față, în special pentru zona din jurul bărbiei. Fața apare adesea eritematoasă (Fig. 13.42A). Maculele hipopigmentate pot apărea peste toate părțile corpului și sunt foarte variabile ca întindere și locație. Nu există simptome sistemice și nici o vindecare spontană.

În Sudan, aproximativ 50% dintre pacienții cu LV dezvoltă leishmanioză dermică post-kala-azar (PKDL), prezentând manifestări cutanate concomitent cu LV sau în următoarele 6 luni. Pe lângă caracteristicile dermatologice descrise mai sus, pe tot corpul poate fi observată o erupție micropapulară asemănătoare rujeolei (Fig. 13.42B). În Sudan, copiii sunt afectați mai frecvent decât în India. Vindecarea spontană are loc în aproximativ trei sferturi din cazuri în decurs de 1 an.

Investigatii si management

Diagnosticul este clinic, susținut de demonstrarea unor paraziți mici în leziuni prin frotiu cu fante și cultură. Imunofluorescența și imunohistochimia pot demonstra parazitul în țesuturile pielii. La majoritatea pacienților, testele serologice (testul de aglutinare directă sau testele cu bandă k39) sunt pozitive.

Tratamentul PKDL este dificil. În India, Sb timp de 120 de zile, sunt necesare mai multe cure de infuzii cu amfotericină B sau miltefozină timp de 12 săptămâni. În Sudan, Sb timp de 2 luni este considerat adecvat. În absența unui handicap fizic, majoritatea pacienților sunt

reticenți în a finaliza tratamentul. Pacienții cu PKDL sunt un rezervor uman, iar focarele focale au fost legate de pacienții cu PKDL în zone anterior libere de VL.

Prevenire și control

Fluboșii sunt extrem de sensibili la insecticide, iar controlul vectorilor prin pulverizare cu insecticide este foarte important. Plasele de țânțari sau draperiile tratate cu insecticide vor ține departe micuții nisipuri. În zonele endemice cu transmitere zoonotică, câinii infectați sau vagabonzi trebuie distruși.

În zonele cu transmitere antroponotică, diagnosticarea precoce și tratamentul infecțiilor umane, pentru a reduce rezervorul și a controla epidemiile de LV, este extrem de importantă. Serologia este utilă în diagnosticarea cazurilor suspecte în domeniu. În prezent, nu este disponibil niciun vaccin.

Leishmanioza cutanată și mucoase

Leishmanioza cutanată

CL (lege orientală) apare atât în Lumea Veche, cât și în Lumea Nouă (Americi). Transmisia este descrisă la pagina 362.

În Lumea Veche, CL este ușoară. Se găsește în jurul bazinului mediteranean, în tot Orientul Mijlociu și Asia Centrală până în Pakistan și în Africa de Vest subsahariană și Sudan (Fig. 13.43). Organismele cauzatoare ale CL zoonotice din Lumea Veche sunt L. major, L. tropica și L. aethiopica (Casa 13.64). CL antroponotică este cauzată de L. tropica și se limitează la zonele urbane sau suburbane ale Lumii Vechi. Afganistanul este în prezent cel mai mare obiectiv, dar infecția este endemică în Pakistan, deșerturile vestice din India, Iran, Irak, Siria și alte zone din Orientul Mijlociu. În ultimii ani, s-a înregistrat o creștere a incidenței CL zoonotice atât în Lumea Veche, cât și în cea Nouă din cauza urbanizării și defrișărilor care au dus la transmiterea peridomestică (în și în jurul locuințelor umane).

New World CL este o boală mai semnificativă, care poate desfigura nasul, urechile și gura și este cauzată de complexul L. mexicana (cuprinzând L. mexicana, L. amazonensis și L. venezuelensis) și de subgenul Viannia L. (V.) brasiliensis complex (cuprinzând L. (V.) guyanensis (V.) panais.,V. si L. (V.) peruviana).

L. mexicana *L. infantum* *L. major*

H L. brasiliensis L. tropica L. aethiopica

Fig. 13.43 Distribuția mondială a leishmaniozei cutanate.

CL este în mod obișnuit importat și ar trebui luat în considerare în diagnosticul diferențial al unei leziuni cutanate ulceroase, în special la călătorii care au vizitat zone endemice din Lumea Veche sau pădurile din America Centrală și de Sud.

Patogeneza

Paraziții inoculați sunt preluați de macrofagele dermice, în care se înmulțesc și formează un focar pentru limfocite, celule epitelioide și celule plasmatice. Autovindecarea poate apărea cu necroza macrofagelor infectate sau leziunea poate deveni cronică cu ulcerația epidermei de deasupra, în funcție de agentul patogen etiologic.

Caracteristici clinice

Perioada de incubație este de obicei de 2-3 luni (interval de la 2 săptămâni la 5 ani). La toate tipurile de CL, caracteristica comună este dezvoltarea unei papule urmată de ulcerația pielii cu margini ridicate, de obicei la locul mușcăturii vectorului. Leziunile, simple sau multiple, încep ca mici papule roșii care cresc treptat în dimensiune, ajungând la 2-10 cm în diametru. Se formează o crustă, care acoperă un ulcer cu bază granulară (Fig. 13.44). Aceste ulcere se dezvoltă la câteva săptămâni sau luni după mușcătură. Pot exista leziuni satelit, mai ales la L. major si ocazional in infectii cu L. tropica. Pot apărea limfadenopatii regionale, durere, prurit și infecții bacteriene secundare.

Din punct de vedere clinic, leziunile de L. mexicana și L. peruviana seamănă foarte mult cu cele observate în Lumea Veche, dar leziunile de pe vârful urechii sunt frecvente și sunt cronice și distructive. L. mexicana este responsabilă pentru ulcerele chiclero, rănile care se autovindecă din Mexic.

Dacă imunitatea este bună, există de obicei vindecare spontană în leziunile L. tropica, L. major și L. mexicana. La unii pacienţi cu anergie la Leishmania, leziunile cutanate ale infecţiilor cu L. aethiopica, L. mexicana şi L. amazonensis progresează spre dezvoltarea CL difuză; aceasta se caracterizează prin răspândirea infecției de la ulcerul inițial, de obicei pe față, pentru a implica întregul corp sub formă de noduli neulcerativi. Ocazional, în infecțiile cu L. tropica, rănile care aparent s-au vindecat recidivează persistent (recidivanele sau leishmanioza lupoidă).

Leishmanioza mucoasei

Subgenul Viannia se extinde pe scară largă din bazinul Amazonului până în Paraguay și Costa Rica și este

responsabil pentru răni profunde și ML. În infecțiile cu complex L. (V.) brasiliensis, leziunile cutanate pot fi urmate de răspândirea mucoasei a bolii simultan sau chiar ani mai târziu. Bărbații tineri cu leziuni cronice sunt în mod deosebit expuși riscului, iar între 2% și 40% dintre persoanele infectate dezvoltă „espundia”, leziuni metastatice la nivelul mucoasei nasului sau gurii. Aceasta se caracterizează prin îngroșarea și eritemul mucoasei nazale, începând de obicei la joncțiunea nasului și a buzei superioare. Mai târziu, se dezvoltă ulcerație. Buzele, palatul moale, robinetul și laringele pot fi, de asemenea, invadate și distruse, ducând la suferințe și deformări considerabile. Nu există vindecare spontană, iar moartea poate rezulta din infecții severe ale tractului respirator din cauza distrugerii masive a faringelui.

Investigații în CL și ML

CL este adesea diagnosticată pe baza caracteristicilor clinice ale leziunilor. Cu toate acestea, confirmarea parazitologică este importantă deoarece manifestările clinice pot fi imitate de alte infecții. Amastigotele pot fi demonstrate pe un frotiu cu fante cu colorație Giemsa; alternativ, pot fi cultivate din răni devreme în timpul infecției. Paraziții par a fi deosebit de greu de izolat din rănile cauzate de L. brasiliensis, responsabilă pentru marea majoritate a cazurilor din Brazilia. Preparatele la atingere din biopsii și histopatologie au de obicei o sensibilitate scăzută. S-a raportat că cultura materialului de aspirație cu ac fin este cea mai sensibilă metodă.

ML este mai dificil de diagnosticat parazitologic. Testul cutanat cu leishmanin măsoară hipersensibilitatea de tip întârziat la organismele Leishmania ucise. Un test pozitiv este definit ca o indurare mai mare de 5 mm la 48 de ore după injectarea intradermică. Testul este pozitiv, cu excepția CL difuză și în timpul VL activ. PCR este folosită din ce în ce mai mult pentru diagnostic și speciație, ceea ce este util în selectarea terapiei.

Managementul CL și ML

Leziunile mici se pot autovindeca sau sunt tratate prin congelare cu azot lichid sau chiuretaj. Nu există o terapie antimicrobiană ideală. Tratamentul trebuie individualizat pe baza organismului cauzal, severitatea leziunilor, disponibilitatea medicamentelor, toleranța pacientului la toxicitate și modelele de rezistență locale.

În CL, aplicarea topică a paromomicină 15% plus clorură de metilbenzetoniu 12% este benefică. Antimoniul intralezional (Sb: 0,2-0,8 ml/leziune) până la 2 g pare să fie rapid eficient în cazuri adecvate; este bine tolerat și economic și este sigur la pacienții cu boli cardiace, hepatice sau renale.

În ML și în CL când leziunile sunt multiple sau într-un loc desfigurant, este mai bine să se trateze cu Sb parenteral în doză de 20 mg/kg/zi (de obicei administrată timp de 20 de zile pentru CL și 28 de zile pentru ML), sau cu amfotericină B convențională sau lipozomală (vezi mai sus tratamentul VL). Sb este, de asemenea, indicat pentru prevenirea dezvoltării bolii mucoasei, dacă există vreo șansă ca o leziune dobândită în America de Sud să se

datoreze unei tulpini de L. brasiliensis. CL sau ML refractare trebuie tratate cu un preparat de amfotericină B.

Alte regimuri pot fi eficiente. Două până la patru doze de pentamidină (2-4 mg/kg), administrate în zile alternative, sunt eficiente în New World CL cauzată de L. guyanensis. În ML, 8 injecții de pentamidină (4 mg/kg în zile alternative) vindecă majoritatea pacienților. Ketoconazolul (600 mg pe zi timp de 4 săptămâni) a demonstrat un anumit potențial împotriva infecției cu L. mexicana. În Arabia Saudită, fluconazolul (200 mg pe zi, timp de 6 săptămâni) a redus timpii de vindecare și a vindecat 79% dintre pacienții cu CL cauzată de L. major. În India, itraconazolul (200 mg pe zi timp de 6 săptămâni) a produs rezultate bune în CL.

Prevenirea CL și ML

Protecția personală împotriva mușcăturilor de nisipuri este importantă. Nu este încă disponibil un vaccin eficient.

Infecții cu protozoare gastrointestinale

Amebiaza

Amebiaza este cauzată de Entamoeba histolytica, care este răspândită între oameni prin chisturile sale. Este una dintre principalele cauze parazitare de morbiditate și mortalitate la tropice și ocazional este dobândită în alte țări, cum ar fi Marea Britanie. Două specii nepatogene de Entamoeba (E. dispar și E. moshkovskii) sunt identice din punct de vedere morfologic cu E. histolytica și se disting doar prin tehnici moleculare, studii cu izoenzime sau tipări de anticorpi monoclonali. Cu toate acestea, numai E. histolytica provoacă dizenterie amibiană sau abces hepatic. Ciclul de viață al amibei este prezentat în Figura 13.45A.

Patologie

Chisturile de E. histolytica sunt ingerate în apă sau alimente negătite contaminate cu fecale umane. Infecția poate fi dobândită și prin practici sexuale anale/orale. În colon, din chisturi apar forme de trofozoit. Parazitul poate invada membrana mucoasă a intestinului gros, producând leziuni care sunt maxime în cecum, dar care se găsesc până în canalul anal. Acestea sunt ulcere în formă de balon, care variază foarte mult ca mărime și sunt înconjurate de mucoasă sănătoasă. Un granulom localizat (amoebom), care se prezintă sub formă de masă palpabilă în rect sau un defect de umplere a colonului la radiografie, este o complicație rară care trebuie diferențiată de carcinomul colonic. Ulcerele amibiene pot provoca hemoragii severe, dar rareori perforează peretele intestinal.

Trofozoiții amebian pot ieși din chistul vegetativ din intestin și pot fi transportați la ficat într-o venulă portală. Se pot multiplica rapid și distruge parenchimul hepatic, provocând un abces (vezi și p. 956). Conținutul lichid la început are o culoare roz caracteristică, care ulterior se poate schimba în maro-ciocolată (cum ar fi sosul de hamsii).

Amebiaza cutanată, deși rară, provoacă ulcerație progresivă a plăgii chirurgicale genitale, perianale sau peri-abdominale.

Caracteristici clinice

Amebiaza intestinală - dizenterie amibiană

Majoritatea infecțiilor cu amibe sunt asimptomatice. Perioada de incubație a amibiazei variază de la 2 săptămâni la mulți ani, urmată de un curs cronic cu dureri abdominale și două sau mai multe scaune neformate pe zi. Diareea ofensivă alternând cu constipație și sângele sau mucusul în scaun sunt frecvente. Pot exista dureri abdominale, în special cadranul inferior drept (care poate simula apendicita acută). O prezentare dizenterică

cu trecerea sângelui, simulând dizenteria bacilară sau colita ulceroasă, apare în special la persoanele în vârstă, în puerperiu și cu infecție piogenă supraadăugata a ulcerului.

Abces hepatic amibian

Abcesul se găsește de obicei în lobul hepatic drept. Este posibil să nu existe diaree asociată. Simptomele precoce pot fi doar disconfort local și stare de rău; mai târziu, se pot dezvolta o temperatură oscilantă și transpirație, de obicei fără simptome sistemice marcate sau semne cardiovasculare asociate. Un ficat mărit, sensibil, tusea și durerea în umărul drept sunt caracteristice, dar simptomele pot rămâne vagi și semnele minime. Un abces mare poate pătrunde în diafragmă și poate rupe în plămân, de unde conținutul său poate fi tusit printr-o fistulă hepaticobronșică. Ruptura în cavitatea pleurală sau peritoneală sau ruptura unui abces al lobului stâng în sacul pericardic este mai puțin frecventă, dar mai gravă.

Investigatii

Scaunul și orice exudat trebuie examinate deodată la microscop pentru trofozoiți mobili care conțin globule roșii. Mișcările încetează rapid pe măsură ce pregătirea scaunului se răcește. Este posibil ca mai multe scaune să fie examinate în amebiaza cronică înainte de a fi găsite chisturi. Sigmoidoscopia poate evidenția ulcere tipice în formă de balon, care ar trebui să fie răzuite și examinate imediat pentru E. histolytica. În zonele endemice, o treime din populație sunt trecători fără simptome de chisturi amebiane.

Un abces amibian al ficatului este suspectat din motive clinice; există adesea o leucocitoză neutrofilă și un hemidiafragm drept ridicat la radiografia toracică. Confirmarea se face prin scanare cu ultrasunete. Puroiul aspirat dintr-un abces amibian are sosul de hamsii caracteristic sau aspectul maro-ciocolat, dar contine rareori amebe libere (Fig. 13.45B).

Anticorpii serici sunt detectabili prin imunofluorescență la peste 95% dintre pacienții cu amebiază hepatică și amebom intestinal, dar doar la aproximativ 60% dintre amebiaza dizenterică. Detectarea ADN-ului prin PCR s-a dovedit a fi utilă în diagnosticarea infecțiilor cu E. histolytica, dar nu este disponibilă în general.

management

Amebiaza intestinală și hepatică precoce răspunde rapid la metronidazolul oral (800 mg de 3 ori pe zi timp de 5-10 zile) sau la alți nitroimidazoli cu acțiune prelungită precum tinidazolul sau ornidazolul (ambele în doze de 2 g pe zi timp de 3 zile). Nitazoxanida (500 mg de două ori pe zi timp de 3 zile) este un medicament alternativ. Pentru eliminarea chisturilor luminale trebuie administrate fie furoat de diloxanid, fie paromomicină, în doze de 500 mg oral de 3 ori pe zi, timp de 10 zile după tratament.

Dacă un abces hepatic este mare sau amenință să se spargă sau dacă răspunsul la chimioterapie nu este prompt, este necesară aspirația și se repetă dacă este necesar. Ruptura unui abces în cavitatea pleurală, sacul pericardic sau cavitatea peritoneală necesită aspirație imediată sau drenaj chirurgical. Micile revărsări seroase se rezolvă fără drenaj.

Prevenirea

Măsurile de precauție personale împotriva contractării amebiazei constau în a nu mânca legume proaspete, negătite sau a bea apă necurată.

Giardioza

Infecția cu Giardia lamblia se găsește în întreaga lume și este comună la tropice. Afectează în special copiii, turiștii și persoanele imunodeprimate și este parazitul cel mai frecvent importat în Marea Britanie. În formă chistică, rămâne viabilă în apă până la 3 luni, iar infecția apare de obicei prin ingerarea apei contaminate. Forma sa de trofozoit flagelar se atașează de mucoasa duodenală și jejunală, provocând inflamație.

Caracteristici clinice și investigații

După o perioadă de incubație de 1-3 săptămâni, apar diaree, dureri abdominale, slăbiciune, anorexie, greață și vărsături. La examinare, poate exista distensie abdominală și sensibilitate.

Scaunele obținute la intervale de 2-3 zile trebuie examinate pentru chisturi. Aspirația duodenală sau jejunală prin endoscopie oferă un randament diagnostic mai mare. Poate fi utilizat „testul stringurilor", în care un capăt al unei bucăți de sfoară este trecut în duoden prin înghițire și extras după un post de peste noapte; fluidul exprimat este apoi examinat pentru prezența trofozoiților G. lamblia. Sunt disponibile o serie de teste de detectare a antigenului din scaun. Specimenele de biopsie jejunală pot prezenta G. lamblia pe suprafața epitelială.

management

Tratamentul este cu o singură doză de tinidazol 2 g, metronidazol 400 mg de 3 ori pe zi timp de 10 zile sau nitazoxanid 500 mg oral de două ori pe zi timp de 3 zile.

Criptosporidioza

Cryptosporidium spp. sunt paraziți protozoari coccidieni ai oamenilor și animalelor domestice. Infecția se dobândește pe cale fecal-orală prin surse de apă contaminată. Perioada de incubație este de aproximativ 7-10 zile și este urmată de diaree apoasă și crampe abdominale. Boala este de obicei autolimitată, dar la pacienții imunocompromiși, în special la cei cu HIV, boala poate fi devastatoare, cu diaree severă persistentă și scădere substanțială în greutate (p. 399).

Ciclosporiaza

Cyclospora cayetanensis este un parazit protozoar coccidian distribuit la nivel mondial. Infecția se dobândește prin ingestia de apă contaminată. Perioada de incubație este de aproximativ 2-11 zile și este urmată de debut acut de diaree cu crampe abdominale, care pot remite și recidivă. Deși de obicei se autolimitează, boala poate dura până la 6 săptămâni, cu pierdere în greutate asociată semnificativă și malabsorbție, și este mai severă la persoanele imunodeprimate. Diagnosticul se face prin detectarea oochisturilor la microscopia fecale. Tratamentul poate fi necesar în câteva cazuri, iar agentul de alegere este co-trimoxazolul 960 mg de două ori pe zi timp de 7 zile.

INFECȚII PROVOCATE DE HELMINTI

Helminții (din grecescul helmins, adică vierme) includ trei grupuri de viermi paraziți (caseta 13.65), organisme multicelulare mari, cu țesuturi și organe complexe.

Nematozi umani intestinali

Bolile sunt cauzate de nematozii adulți care trăiesc în intestinul uman. Există două tipuri:

anchilostomosii, care au un stadiu de sol în care se dezvoltă în larve care apoi pătrund în gazdă

un grup de nematozi care supraviețuiesc în sol doar ca ouă care trebuie să fie ingerate pentru ca ciclul lor de viață să continue.

Clase de helminți care parazitează oamenii

Nematode sau viermi rotunzi

Nematozi umani intestinali: Ancylostoma duodenale, Necator americanus, Strongyloides stercoralis, Ascaris lumbricoides, Enterobius vermicularis, Trichuris trichiura

Nematozi umani care locuiesc în țesuturi: Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Loa loa, Onchocerca volvulus, Dracunculus medinensis, Mansonella perstans, Dirofilaria immitis

Nematode zoonotice: Trichinella spiralis

Trematode sau trematode

Sângele: Schistosoma haematobium, S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi, S. intercalatum

Dorele pulmonare: Paragonimus spp.

Domul hepatobiliar: Clonorchis sinensis, Fasciola hepatica, Opisthorchis felineus

Fluxuri intestinale: Fasciolopsis buski

Cestode sau tenia

Tenii intestinali: Taenia saginata, T. solium, Diphyllobothrium latum, Hymenolepis nana

Chisturi tisulare sau viermi: Taenia solium, Echinococcus granulosus

Distribuția geografică a viermilor anchilostomos este limitată de nevoia larvelor de căldură și umiditate. Infecțiile cu nematode transmise de sol pot fi prevenite prin evitarea contaminării solului cu fecale (eliminarea adecvată a canalizării) sau contactul cu pielea (purtarea pantofilor) și prin igiena personală strictă.

Ancilostomia (anchilostomia)

Ancylostomiaza este cauzată de parazitarea cu Ancylostoma duodenale sau Necator americanus. Ciclul de viață complex este prezentat în Figura 13.46. Anchilostomosul adult are 1 cm lungime și trăiește în duoden și jejunul superior. Ouăle sunt trecute în materiile fecale. În sol cald, umed, umbros, larvele se dezvoltă în stadii rabditiforme și apoi filariforme infecțioase; ele pătrund apoi în pielea umană și sunt transportate în plămâni. După intrarea în alveole, acestea urcă în bronhii, sunt înghițite și se maturizează în intestinul subțire, ajungând la maturitate la 4-7 săptămâni de la infectare. Viermii se atașează de mucoasa intestinului subțire prin capsula lor bucală (Fig. 13.47) și retrag sângele. Pierderea medie zilnică de sânge de la un A. duodenale este de 0,15 ml și de la N. americanus de 0,03 ml.

Infecția cu anchilostomia este una dintre principalele cauze ale anemiei la tropice și subtropice. A. duodenale este endemic în Orientul Îndepărtat și regiunile de coastă mediteraneene și este prezent și în Africa, în timp ce N. americanus este endemic în Africa de Vest, Est și Centrală, și America Centrală și de Sud, precum și în Orientul Îndepărtat.

Caracteristici clinice

O dermatită alergică, de obicei la nivelul picioarelor (mâncărime la sol), poate fi experimentată în momentul infecției. Trecerea larvelor prin plămâni într-o infecție grea provoacă o tuse paroxistică cu spută pătată de sânge, asociată cu consolidarea pulmonară neregulată și eozinofilie. Când viermii au ajuns în intestinul subțire, pot apărea vărsături și

dureri epigastrice asemănătoare bolii ulcerului peptic. Uneori, scaune libere sunt eliminate. Gradul de fier și proteine

deficiența care se dezvoltă depinde nu numai de încărcătura de viermi ci și de alimentația pacientului și mai ales de rezervele de fier. Poate rezulta anemie cu insuficienta cardiaca cu debit mare. Dezvoltarea mentală și fizică a copiilor poate fi întârziată în cazul unei infecții severe.

Investigatii

Există eozinofilie. Ovulul caracteristic poate fi recunoscut în scaun. Dacă anchilostomosii sunt prezenți în număr suficient pentru a provoca anemie, testele de sânge ocult în fecale vor fi pozitive și vor fi prezente multe ovule.

management

O singură doză de albendazol (400 mg) este tratamentul de elecție. Alternativ, se poate utiliza mebendazol 100 mg de două ori pe zi timp de 3 zile. Anemia și insuficiența cardiacă asociate cu infecția cu anchilostoma răspund bine la fierul oral, chiar și atunci când sunt severe; transfuzia de sânge este rareori necesară.

Strongiloidiaza

Strongyloides stercoralis este un nematod foarte mic (2 mm x 0,4 mm) care parazitează mucoasa părții superioare a intestinului subțire, adesea în număr mare, provocând eozinofilie persistentă. Ouăle eclozează în intestin, dar numai larvele trec prin fecale. În solul umed, năpresc și devin larve filariforme infecțioase. După ce pătrund în pielea umană, ei trec printr-un ciclu de dezvoltare asemănător cu cel al viermilor anchilostomatici, cu excepția faptului că viermii femele se înfundă în mucoasa și submucoasa intestinală. Unele larve din intestin se pot dezvolta în larve filariforme, care pot pătrunde apoi în mucoasa sau pielea perianală și pot duce la autoinfecție și infecție persistentă. Au fost descriși pacienți cu infecție cu Strongyloides care persistă mai mult de 35 de ani. Strongyloidiaza apare la tropice și subtropice și este răspândită în special în Orientul Îndepărtat.

Caracteristici clinice

Acestea sunt prezentate în Caseta 13.66. Triada clasică de simptome constă în dureri abdominale, diaree și urticarie. Manifestările cutanate, fie urticarie, fie currenele larvare (o leziune pruriginoasă, crescută, eritematoasă foarte caracteristică, care avansează pe parcursul migrației larvelor), sunt caracteristice și apar la 66% dintre pacienți.

Sstrongiloidiaza sistemică (sindromul de hiperinfecție Strongyloides), cu diseminarea larvelor în întregul corp, apare în asociere cu supresia imună (boală intercurrentă, infecție

cu HIV și HTLV-1, tratament cu corticosteroizi). Pacienții prezintă dureri abdominale severe, generalizate, distensie abdominală și șoc. Invazia larvară masivă a plămânilor provoacă tuse, respirație șuierătoare și dispnee; implicarea cerebrală are manifestări variind de la semne neurologice subtile până la comă. Sepsisul Gram-negativ complică frecvent tabloul.

Investigatii

Există eozinofilie. Serologia (ELISA) este utilă, dar diagnosticul definitiv depinde de găsirea larvelor. Fecalele trebuie examinate la microscop pentru larve mobile; excreția este intermitentă și astfel pot fi necesare examinări repetate. Larvele pot fi găsite, de asemenea, în aspiratul jejunal sau detectate cu ajutorul testului stringului (p. 369). Larvele pot fi, de asemenea, cultivate din fecale.

Caracteristicile clinice ale strongiloidiazei

Pătrunderea pielii de către larvele infecțioase

Erupție cutanată cu mâncărime

Prezența viermilor în intestin

Dureri abdominale, diaree, steatoree, scădere în greutate

Fenomene alergice

Plăci și papule urticariene, respirație șuierătoare, artralgie

Autoinfecție

Mâncărimi tranzitorii, liniare, urticariene pe abdomen și fese (larva currens)

(super)infectie sistemica

Diaree, pneumonie, meningoencefalită, deces

management

Este eficientă o cură de două doze de ivermectină (200 pg/kg), administrată în zile succesive. Alternativ, albendazolul se administrează pe cale orală într-o doză de 15 mg/kg greutate corporală de două ori pe zi timp de 3 zile. Poate fi necesar un al doilea curs. Pentru sindromul de hiperinfecție Strongyloides, ivermectina se administrează la 200 pg/kg timp de 5-7 zile.

Ascaris lumbricoides (viermi rotunzi)

Acest nematod galben pal are 20-35 cm lungime. Oamenii sunt infectați prin consumul de alimente contaminate cu ovule mature. Larvele de Ascaris eclozează în duoden, migrează prin plămâni, urcă în arborele bronșic, sunt înghițite și se maturizează în intestinul subțire. Această migrare tisulară poate provoca atât reacții de hipersensibilitate locale cât și generale, cu pneumonite, granuloame eozinofile, astm bronșic și urticarie.

Caracteristici clinice

Ascariaza intestinală provoacă simptome variind de la dureri abdominale vagi ocazionale până la malnutriție. Dimensiunea mare a viermelui adult și tendința acestuia de a se agrega și migra poate duce la complicații obstructive. Zonele tropicale și subtropicale sunt endemice pentru ascariaza, iar în aceste zone provoacă până la 35% din toate obstrucțiile intestinale, cel mai frecvent în ileonul terminal. Obstrucția poate fi complicată și mai mult de invaginație, volvulus, infarct hemoragic și perforație. Alte complicații includ blocarea ductului biliar sau pancreatic și obstrucția apendicelui de către viermi adulți.

Investigatii

Diagnosticul se face microscopic prin găsirea ovulelor în materiile fecale. Viermii adulți sunt adesea expulzați rectal sau oral. Ocazional, viermii sunt demonstrati radiografic printr-un examen cu bariu. Există eozinofilie.

management

O singură doză de albendazol (400 mg), pamoat de pirantel (11 mg/kg; maxim 1 g), ivermectină (150200 pg/kg) sau mebendazol (100 mg de două ori pe zi timp de 3 zile) este eficientă pentru ascariaza intestinală. Pacienții trebuie avertizați că ar putea expulza numeroși viermi întregi, mari. Obstrucția datorată ascariazei trebuie tratată cu aspirație nazogastrică, piperazină și lichide intravenoase.

Prevenirea

Programele comunitare de chimioterapie au fost folosite pentru a reduce infectia cu Ascaris. Întreaga comunitate poate fi tratată la fiecare 3 luni timp de câțiva ani. Alternativ, școlarii pot fi vizați; tratarea acestora scade prevalența ascariazei în comunitate.

Enterobius vermicularis

(trichină)

Acest helmint este comun în întreaga lume și afectează în principal copiii. După ce ovulele sunt înghițite, dezvoltarea are loc în intestinul subțire, dar viermii adulți se găsesc în principal în colon.

Caracteristici clinice

Viermele gravid feminin depune ovule în jurul anusului, provocând mâncărimi intense, mai ales noaptea. Ovulele sunt adesea duse la gură pe degete și astfel are loc reinfecția sau infecția de la om la om (Fig. 13.48). La femei, organele genitale pot fi implicate. Viermii adulți pot fi văzuți mișcându-se pe fese sau în scaun.

Investigatii

Ovulele sunt detectate prin aplicarea suprafeței adezive de bandă de celofan pe pielea perianală dimineața. Aceasta este apoi examinată pe o lamă de sticlă la microscop. Un tampon perianal, umezit cu ser fiziologic, este o metodă alternativă de prelevare.

management

Se administrează o singură doză de mebendazol (100 mg), albendazol (400 mg), pamoat de pirantel (11 mg/kg) sau piperazină (4 g) care poate fi repetată după 2 săptămâni pentru a controla auto-reinfectia. Dacă infecția reapare într-o familie, fiecare membru trebuie tratat ca mai sus. În această perioadă, toate lenjeria de noapte și lenjeria de pat sunt spălate. Unghiile trebuie ținute scurte, iar mâinile trebuie spălate cu atenție înainte de mese. Terapia ulterioară este rezervată acelor membri ai familiei care dezvoltă infecție recurentă.

Trichuris trichiura (vierme bici)

Infecțiile cu viermi bici sunt comune în toată lumea în condiții neigienice. Infecția este contractată prin ingestia de pământ sau alimente contaminate cu ovule care au devenit infecțioase după ce au stat timp de 3 săptămâni sau mai mult în sol umed. Viermele adult are 3-5 cm lungime și are un capăt anterior încolăcit care seamănă cu un bici. Virmicii locuiesc în cecum, ileonul inferior, apendicele, colonul și canalul anal. De obicei nu există simptome, dar infecțiile intense la copii pot provoca diaree persistentă sau prolaps rectal și întârziere de creștere. Diagnosticul se face cu ușurință prin identificarea ovulelor în fecale. Tratamentul este cu mebendazol în doze de

100 mg de două ori pe zi sau albendazol 400 mg pe zi timp de 3 zile pentru pacienții cu infecții ușoare și timp de 5-7 zile pentru cei cu infecții grele.

Nematozi umani care locuiesc în țesuturi

Viermii filarii sunt nematozi care locuiesc în țesuturi. Stadiile larvare sunt inoculate de țânțari sau muște care mușcă, fiecare specific unei anumite specii de filarii. Larvele se dezvoltă în viermi adulți (2-50 cm lungime) care, după împerechere, produc milioane de microfilarii (170-320 pm lungime) care migrează în sânge sau piele. Ciclul de viață este finalizat atunci când vectorul preia microfilariile în timp ce se hrănește cu oameni. La insectă, microfilariile ingerate se dezvoltă în larve infecțioase pentru inoculare la oameni, în mod normal singura gazdă.

Boala se datorează răspunsului imun al gazdei la viermi (atât adulți, cât și microfilarii), în special viermii muritori, iar modelul și severitatea acesteia variază în funcție de locul și stadiul fiecărei specii (Caseta 13.67). Viermii sunt longeviv; microfilariile supraviețuiesc 2-3 ani, iar viermii adulți 10-15 ani. Infecțiile sunt cronice și sunt cele mai grave la indivizii expuși constant la reinfecție.

Filarioza limfatică

Infecția cu viermii filariali Wuchereria bancrofti și Brugia malayi este asociată cu rezultate clinice variind de la infecția subclinică la hidrocel și elefantiază.

W. bancrofti este transmisă de țânțarii culicină sau anofeline care mușcă noaptea în majoritatea zonelor (Fig. 13.49). Viermii adulți, de 4-10 cm lungime, trăiesc în limfatice, iar femelele produc microfilarii care circulă în număr mare în sângele periferic, de obicei noaptea. Infecția este răspândită în Africa tropicală, pe coasta Africii de Nord, în zonele de coastă din Asia, Indonezia și nordul Australiei, insulele Pacificului de Sud, Indiile de Vest și, de asemenea, în America de Nord și de Sud.

B. malayi provoacă de obicei o boală mai puțin severă decât W. bancrofti și este transmisă de țânțarii Mansonia sau Anopheles în Indonezia, Borneo, Malaezia, Vietnam, China de Sud, India de Sud și Sri Lanka.

Patologie

Mai mulți factori contribuie la patogenia filariozei limfatice. Toxinele eliberate de viermele adult provoacă limfangiectazie; această dilatare a vaselor limfatice duce la disfuncții limfatice și la manifestările clinice cronice ale filariozei limfatice, limfedemul și hidrocelul. Moartea viermelui adult duce la limfangita filariană acută. Filariile sunt infectate simbiotic cu bacterii asemănătoare rickettsia (Wolbachia spp.), iar eliberarea de lipopolizaharide din aceste bacterii contribuie la inflamație. Obstrucția limfatică persistă după moartea viermelui adult. Infecțiile bacteriene secundare provoacă distrugerea țesuturilor. Răspunsul gazdei la microfilarii este esențial pentru patogeneza eozinofiliei pulmonare tropicale.

Caracteristici clinice

Limfangita filariană acută se prezintă cu febră, durere, sensibilitate și eritem de-a lungul cursului vaselor limfatice inflamate. Inflamația cordonului spermatic, a epididimului și a testiculului este frecventă. Întregul episod durează câteva zile, dar se poate repeta de mai multe ori pe an. Edemul temporar devine mai persistent și ganglionii limfatici regionali se măresc. Mărirea progresivă, îngroșarea, ondularea, fisurarea și infecția bacteriană a pielii și a țesutului subcutanat se dezvoltă treptat, determinând „elefantiaza” ireversibilă. Scrotul poate atinge o dimensiune enormă. Chiluria și revărsările chiloase sunt lăptoase și opalescente; în picioare, globulele de grăsime se ridică în vârf.

Manifestările limfatice acute ale filariozei trebuie diferențiate de tromboflebită și infecție. Edemul și modificările obstructive limfatice trebuie să fie distinse de insuficiența cardiacă

congestivă, malignitatea, traumatismele și anomaliile idiopatice ale sistemului limfatic. Silicații absorbiți din solul vulcanic pot provoca, de asemenea, elefantiaza non-filariană.

Eozinofilia pulmonară tropicală este o complicație observată în principal în India și este probabil să se datoreze microfilariilor prinse în capilarele pulmonare și distruse.

prin inflamație alergică. Pacienții prezintă tuse paroxistică, respirație șuierătoare și febră. Dacă nu este tratată, aceasta poate evolua către boală pulmonară interstițială cronică debilitante.

Investigatii

În stadiile incipiente ale limfangitei, diagnosticul se pune pe baze clinice, susținut de eozinofilie și uneori de serologie filariană pozitivă. Infecțiile filariale provoacă cel mai mare număr de eozinofile dintre toate infecțiile helmintice.

Microfilariile pot fi găsite în sângele periferic noaptea și fie sunt văzute mișcându-se într-un film de sânge umed, fie sunt detectate prin microfiltrarea unei probe de sânge lizat. Ele sunt de obicei prezente în lichidul hidrocel, care poate produce ocazional o filaria adultă. În momentul în care se dezvoltă elefantiaza, microfilariile devin greu de găsit. Filariile calcificate pot fi uneori demonstrate prin radiografie. Mișcarea viermilor adulți poate fi observată la ecografia scrotală. Au fost dezvoltate teste pe bază de PCR pentru detectarea ADN-ului W. bancrofti și B. malayi din sânge.

Fluorescența indirectă și ELISA detectează anticorpi în peste 95% din cazurile active și 70% din elefantiaza stabilită. Testul devine negativ la 1-2 ani de la vindecare. Testele serologice nu pot distinge diferitele infectii filariale. Testele de card imunocromatografice foarte sensibile și specifice pentru detectarea antigenului circulant W. bancrofti sunt acum disponibile comercial; Pentru acestea se poate folosi sângele prin înțepătură cu degetul luat în orice moment al zilei.

În eozinofilia pulmonară tropicală, serologia este puternic pozitivă și nivelurile de IgE sunt masiv crescute, dar microfilariile circulante nu sunt găsite. Radiografia toracică arată modificări miliare sau opacități pete. Testele funcției pulmonare arată o imagine restrictivă.

management

Tratamentul individului are ca scop inversarea și oprirea progresiei bolii. Dietilcarbamazina (DEC, 2 mg/kg oral de 3 ori pe zi timp de 12 zile, sau ca o singură doză) ucide microfilariile și viermii adulți. Cele mai multe efecte adverse observate cu tratamentul cu DEC se datorează răspunsului gazdei la microfilariile în moarte, iar intensitatea reacției este direct proporțională cu sarcina microfilariană. Principalele simptome sunt febră, dureri de cap, greață, vărsături, artralgie și prostrație. Acestea apar de obicei în 24-36 de ore de la prima doză de DEC. Pot fi necesare antihistaminice sau corticosteroizi pentru a controla aceste fenomene alergice. Combinarea albendazolului (400 mg) cu ivermectină (200 pg/kg) într-o

singură doză, cu sau fără DEC (300 mg), este de asemenea foarte eficientă în curățarea paraziților. Tratamentul Wolbachia cu doxiciclină (200 mg/zi) timp de 4-8 săptămâni oferă un beneficiu suplimentar prin eliminarea bacteriilor; aceasta duce la întreruperea embriogenezei parazitului. Pentru eozinofilia pulmonară tropicală, DEC timp de 14 zile este tratamentul de elecție.

Patologia limfatică cronică

Experiența din India și Brazilia arată că gestionarea activă a patologiei limfatice cronice poate ameliora simptomele. Pacienții trebuie să fie învățați cu îngrijirea meticuloasă a pielii a membrelor limfedematoase pentru a preveni infecțiile bacteriene și fungice secundare. Bandajul strâns, masajul și odihna la pat cu ridicarea membrului afectat pot ajuta la controlul limfedemul. Diagnosticul prompt și terapia cu antibiotice a celulitei bacteriene sunt importante în prevenirea leziunilor limfatice ulterioare și a agravării elefantiazei existente. Chirurgia plastică poate fi indicată în elefantiaza stabilită. O mare ușurare poate fi obținută prin îndepărtarea excesului de țesut, dar recidivele sunt probabile dacă nu se stabilește un nou drenaj limfatic. Hidrocelul și chiluria pot fi reparate chirurgical.

Prevenirea

Tratamentul întregii populații din zonele endemice cu DEC în doză unică anuală (6 mg/kg), fie singur, fie în combinație cu albendazol sau ivermectină, poate reduce transmiterea filariană. Acest tratament în masă ar trebui să fie combinat cu programe de combatere a țânțarilor.

Loiază

Loiaza este cauzată de infecția cu filaria Loa loa. Boala este endemică în părțile împădurite și mlăștinoase din Africa de Vest și Centrală. Viermii adulți, de 3-7 cm x 4 mm, parazitează în principal țesutul subcutanat al omului, eliberând microfilarii larvare în sângele periferic în timpul zilei. Vectorul este Chrysops, o muscă din pădure, care mușcă ziua.

Răspunsul gazdei la Loa loa este de obicei absent sau ușor, astfel încât infecția poate fi inofensivă. Din când în când, în jurul unui vierme adult se produce o umflătură edematoasă, inflamatorie, de scurtă durată (o umflătură Calabar). Infecțiile severe, mai ales atunci când sunt tratate, pot provoca encefalită.

Caracteristici clinice

Infecția este adesea fără simptome. Perioada de incubație este de obicei peste un an, dar poate fi de doar 3 luni. Primul semn este de obicei o umflare Calabar, o umflatură iritantă, tensionată, localizată, care poate fi dureroasă, mai ales dacă este în apropierea unei articulații. Umflarea este în general pe un membru; măsoară câțiva centimetri în diametru, dar uneori este mai difuz și mai extins. De obicei, dispare după câteva zile, dar poate persista timp de 2 sau 3 săptămâni. O succesiune de astfel de umflături poate apărea la intervale neregulate, adesea în zonele adiacente. Uneori, există urticarie și prurit în altă

parte. Ocazional, un vierme poate fi văzut zvârcolindu-se sub piele, în special cea a unei pleoape, și poate traversa ochiul sub conjunctivă, fiind nevoie de multe minute pentru a face acest lucru.

Investigatii

Diagnosticul se face prin demonstrarea microfilariilor în sângele prelevat în timpul zilei, dar este posibil să nu fie întotdeauna găsite la pacienții cu umflături Calabar. Anticorpii antifilarieni sunt pozitivi la 95% dintre pacienți și există o eozinofilie masivă. Ocazional, la radiografie poate fi observat un vierme calcificat.

management

DEC (vezi mai sus) este curativ, în doză de 9-12 mg/kg zilnic, continuat timp de 21 de zile. Tratamentul poate precipita o reacție severă la pacienții cu o microfilaremie puternică caracterizată prin febră, dureri articulare și musculare și encefalită; pacienților cu microfilaremie trebuie să li se administreze corticosteroizi.

Prevenirea

Protecția este asigurată prin construirea de case departe de copaci și prin ecranarea locuințelor. De protecție

Îmbrăcămintea și insecticidele sunt de asemenea utile. DEC în doză de 5 mg/kg pe zi timp de 3 zile în fiecare lună este parțial protector.

Oncocercoza (orbirea râului)

Onchocercoza este rezultatul infecției cu Onchocerca volvulus filariană. Infecția este transmisă de muștele din genul Simulium, care se reproduc în apă cu curgere rapidă și bine aerată. Muștele adulte provoacă mușcături dureroase în timpul zilei, atât în interiorul, cât și în afara caselor. În timp ce se hrănesc, ei preiau microfilariile, care se maturizează în larva infecțioasă și sunt transmise unei noi gazde în mușcăturile ulterioare. Oamenii sunt singurele gazde cunoscute (Fig. 13.50).

Oncocercoza este endemică în Africa sub-sahariană, Yemen și câteva focare în America Centrală și de Sud. Se estimează că 17,7 milioane de persoane sunt infectate, dintre care 500 000 au deficiențe de vedere și 270 000 nevăzători. Din cauza oncocercozei, suprafețe uriașe de pământ fertil sunt practic cultivate, iar indivizii și comunitățile sunt sărace.

Patologie

După inocularea larvelor printr-o mușcătură de la o muscă infectată, viermii se maturizează în 2-4 luni și trăiesc până la 17 ani în țesuturile subcutanate și conjunctive. La locurile de traumatism, peste proeminențe osoase și în jurul articulațiilor, fibroza poate forma noduli în jurul viermilor adulți, care altfel nu provoacă daune directe. Nenumărate microfilarii, evacuate de femela O. volvulus, se mișcă activ în acești noduli și în țesuturile adiacente, sunt larg distribuite în piele și pot invada ochiul. Microfilariile vii provoacă o mică reacție tisulară, dar cele moarte pot provoca inflamații alergice severe, ducând la necroză hialină și pierderea de colagen și elastină. Moartea microfilariilor în ochi provoacă inflamație și poate duce la orbire.

Larvă infecțioasă

Fig. 13.50 Onchocerca volvulus. Ciclul de viață al organismului și patogenia oncocercozei.

Caracteristici clinice

Infecția poate rămâne fără simptome timp de luni sau ani. Primul simptom este, de obicei, mâncărimea, localizată pe un cadran al corpului și ulterior devenind generalizat și implicând ochii. Edemul tranzitoriu al unei părți sau al întregului membru este un semn precoce, urmat de urticaria papulară care se răspândește treptat de la locul infecției. Acest lucru este greu de observat pe pielea închisă la culoare, în care semnele cele mai frecvente sunt papule excoriate de zgârieturi, hiperpigmentare pete de la rezolvarea inflamației și modificări mai cronice ale pielii aspre, îngroșate sau neelastice, ridate. Atât ganglionii limfatici superficiali infectați, cât și cei neinfectați se măresc și pot atârna în pliurile pielii laxe din zona inghinală. Pot apărea hidrocel, hernii femurale și elefantiază scrotală. În infecția cronică apar noduli subcutanați fermi cu diametrul mai mare de 1 cm (onchocercoame).

Boala oculară este cea mai frecventă în zonele extrem de endemice și este asociată cu infecții cronice grele și noduli pe cap. Manifestările precoce includ mâncărime, lacrimare și injecție conjunctivală. Acestea provoacă conjunctivită, cheratită sclerozantă cu formare de panus, uveită care poate duce la glaucom și cataractă și, mai rar, coroidită și nevrita optică. În mod clasic, depozitele de „fulgi de zăpadă” sunt văzute pe marginile corneei.

Investigatii

Descoperirea unor noduli sau leziuni caracteristice ale pielii sau ochilor la un pacient dintr-o zonă endemică, asociate cu eozinofilie, este sugestivă. Tasele de piele sau așchii, luate cu un pumn corneoscleral sau cu lama de bisturiu de la gambe, fese și umăr, sunt plasate în soluție salină sub o lamă pe o lamă de microscop și examinate după 4 ore. Microfilariile sunt văzute zvârcolindu-se în toate infecțiile, cu excepția celor mai ușoare. Examinarea cu lampă

cu fantă poate evidenția microfilarii care se mișcă în camera anterioară a ochiului sau prinse în cornee. Un nodul poate fi îndepărtat și incizat, arătând viermele adult încolăcit, asemănător unui fir.

Anticorpii filariali pot fi detectați la până la 95% dintre pacienți. Mai multe teste rapide promițătoare bazate pe detectarea anticorpilor sau a antigenului sunt în curs de evaluare clinică. Când există o suspiciune puternică de oncocercoză, dar testele sunt negative, un test Mazzotti provocator, în care administrarea a 0,5-1,0 mg/kg DEC exacerbează pruritul sau dermatita, sugerează puternic oncocercoza.

management

Se recomanda ivermectina, in doza unica de 100-200 pg/kg, repetata de cateva ori la intervale de 3 luni pentru prevenirea recidivelor. Ucide microfilariile și are toxicitate minimă. În cazul rar al unei reacții severe care provoacă edem sau hipotensiune posturală, prednisolonul 20-30 mg poate fi administrat zilnic timp de 2 sau 3 zile. Ivermectina are un efect macrofilaricid redus, astfel încât, la 1 an de la tratamentul cu ivermectină, densitățile microfilarelor pielii redobândesc cel puțin 20% din nivelurile pre-tratament; tratamente repetate sunt necesare pentru durata de viață a viermelui adult. Eradicarea Wolbachia cu doxiciclină (100 mg pe zi timp de 6 săptămâni) previne reproducerea viermilor.

Prevenirea

Se practică tratamentul în masă cu ivermectină. Reduce morbiditatea în comunitate și încetinește progresia

de boala oculară, dar nu elimină infecția cu viermi. Simulium poate fi distrus în stadiul său larvar prin aplicarea de insecticid pe pâraie. Pantalonii lungi, fustele și mânecile descurajează musca să muște.

Dracunculoza (vierme de Guineea)

Infestarea cu viermele de Guineea Dracunculus medinensis se manifestă atunci când viermele femela, lung de peste un metru, iese din piele. Oamenii sunt infectați prin ingerarea unui mic crustaceu, Cyclops, care locuiește în fântâni și iazuri și conține stadiul larvar infecțios al viermelui. Viermele a fost răspândit pe scară largă în Africa și Orientul Mijlociu, dar, după un program de eradicare de succes, acum este văzut doar în Africa sub-sahariană.

Management si prevenire

În mod tradițional, viermele proeminent este extras prin înfășurarea lui ușor timp de câteva zile pe un bețișor de chibrit. Viermele nu trebuie niciodată rupt. De asemenea, sunt necesare antibiotice pentru infecția secundară și profilaxia tetanosului.

O campanie globală de eliminare se bazează pe furnizarea de apă potabilă curată și eradicarea puricilor de apă din apa potabilă. Acesta din urmă este realizat prin simpla filtrare a apei printr-un filtru cu plasă de plastic și tratarea chimică a surselor de apă.

Alte filariaze

Mansonella perstans

Acest vierme filarial este transmis de muschii Culicoides austeni si C. grahami. Este comună în toată Africa ecuatorială până la sud, până în Zambia, precum și în Trinidad și părți din nordul și estul Americii de Sud.

M. perstans nu s-a dovedit niciodată că provoacă boală, dar poate fi responsabil pentru o eozinofilie persistentă și manifestări alergice ocazionale. M. perstans este rezistent la ivermectină și DEC, iar infecția poate persista mulți ani.

Dirofilaria immitis

Acest vierme de inimă de câine infectează oamenii, provocând leziuni ale pielii și plămânilor. Nu este neobișnuit în SUA, Japonia și Australia.

Nematode zoonotice

Trichineloza (trichineloza)

Trichinella spiralis este un nematod care parazitează șobolanii și porcii și se transmite oamenilor doar dacă consumă carne de porc infectată parțial gătită, de obicei sub formă de cârnați sau șuncă. Carnea de urs este o altă sursă. Simptomele rezultă din invazia submucoasei intestinale de către larvele ingerate, care se dezvoltă în viermi adulți, și din invazia secundară a mușchiului striat de către larvele proaspete produse de acești viermi adulți. Au apărut focare în Marea Britanie, precum și în alte țări în care se consumă carne de porc.

Caracteristici clinice

Caracteristicile clinice ale trichinelozei sunt determinate de numărul de larve. O infecție ușoară cu câțiva viermi poate fi asimptomatică; o infecție grea provoacă greață și diaree la 24-48 de ore după masa infectată. Câteva zile mai târziu, predomină simptomele asociate cu invazia larvară: apare febră și edem la nivelul feței, pleoapelor și conjunctivei; invazia diafragmei poate provoca durere, tuse și dispnee; iar implicarea mușchilor membrelor, toracelui și gurii provoacă rigiditate, durere și sensibilitate la mușchii afectați. Migrarea larvelor poate provoca miocardită acută și encefalită. O eozinofilie se găsește de obicei după a doua săptămână. O infecție intensă se poate dovedi fatală, dar cei care supraviețuiesc se recuperează complet.

Investigatii

De obicei, un grup de oameni care au consumat carne de porc infectată dintr-o sursă comună dezvoltă simptome aproximativ în același timp. Biopsia mușchiului deltoid sau gastrocnemian după a treia săptămână de simptome poate dezvălui larve enchistate. Testele serologice sunt de asemenea utile.

management

Tratamentul este cu albendazol (400 mg de două ori pe zi timp de 8-14 zile) sau mebendazol (200-400 mg de trei ori pe zi timp de 3 zile, urmat de 400-500 mg de trei ori pe zi timp de 10 zile). Dată la începutul infecției, aceasta poate ucide viermii adulți nou formați din submucoasă și, astfel, poate reduce numărul de larve care ajung la mușchi. Corticosteroizii sunt necesari pentru a controla efectele grave ale inflamației acute.

Larva migrans cutanată

Cutaneous larva migrans (CLM) este cea mai frecventă leziune liniară observată la călători (Fig. 13.51). Leziuni intens pruriginoase, liniare, serpiginoase rezultă din migrarea larvelor anchilostoma câinelui (Ancylostoma caninum). Traseul se deplasează pe piele cu o rată de 2-3 cm/zi. Acest lucru contrastează cu erupția cutanată de Strongyloides (p. 370), care este rapidă și trecătoare. Deși larvele viermilor câini infectează frecvent oamenii, de obicei nu se dezvoltă în forma adultă. Cel mai frecvent loc pentru CLM este piciorul, dar coatele, sânii și fesele pot fi afectate. Majoritatea pacienților cu CLM au vizitat recent o plajă unde partea afectată a fost expusă. Diagnosticul este clinic. Tratamentul poate fi

Fig. 13.51 Larva migrans cutanată.

local cu aplicarea la 12 ore de cremă tiabendazol 15%, sau sistemic cu o singură doză de albendazol (400 mg) sau ivermectină (150-200 pg/kg).

Trematode (trematode)

Acești viermi în formă de frunze sunt paraziți pentru oameni și animale. Ciclurile lor complexe de viață pot implica una sau mai multe gazde intermediare, adesea moluște de apă dulce.

Schistosomiaza

Schistosomiaza este una dintre cele mai importante cauze de morbiditate la tropice. Există cinci specii din genul Schistosoma care cauzează în mod obișnuit boli la om: S. haematobium, S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi și S. intercalatum. S. haematobium a fost

descoperit de Theodor Bilharz la Cairo în 1861, iar boala se numește uneori bilharzia sau bilharziaza. Ouă de schistozome au fost găsite în mumii egiptene datate 1250 î.Hr.

Ciclul de viață este prezentat în Figura 13.52A. Ovulul este trecut prin urina sau fecalele indivizilor infectați și are acces la apă dulce, unde este eliberat miracidul ciliat din interiorul acestuia; intră în gazda sa intermediară, o specie de melc de apă dulce, în care se înmulțește. Un număr mare de cercarii cu coadă furculită sunt apoi eliberate în apă, unde pot supraviețui timp de 2-3 zile. Cercariile pot pătrunde în piele sau în membrana mucoasă a gurii oamenilor. Ele se transformă în schistosomele și năpresc pe măsură ce trec prin plămâni; de acolo sunt transportate de fluxul sanguin către ficat și, astfel, către vena portă, unde se maturizează. Viermele mascul are o lungime de până la 20 mm, iar femela cilindrice, mai zveltă, de obicei înfășurată longitudinal de mascul, este mai degrabă mai lungă (Fig. 13.52B). În 4-6 săptămâni de la infectare, migrează către venulele care drenează viscerele pelvine, unde femelele depun ovule.

Patologie

Aceasta depinde de specie și de stadiul infecției (caseta 13.68). Majoritatea bolilor se datorează trecerii ouălor prin mucoasă și reacției granulomatoase la ouăle depuse în țesuturi. Ouăle de S. haematobium trec în principal prin peretele vezicii urinare, dar pot implica și rectul, veziculele seminale, vaginul, colul uterin și trompele uterine. Ouăle de S. mansoni și S. japonicum trec în principal prin peretele intestinului inferior sau sunt transportate la ficat. Cel mai grav, deși rar, loc de depunere ectopică a ouălor este în SNC. Granuloamele sunt compuse din macrofage, eozinofile și celule epitelioide și gigantice în jurul unui ovul. Mai târziu, există fibroză și ouăle se calcifiază, adesea în număr suficient pentru a deveni vizibile radiologic. Ouăle de S. haematobium pot părăsi plexul vezical și pot fi transportate direct în plămân. Cele ale S. mansoni și S. japonicum pot ajunge și la plămâni după dezvoltarea hipertensiunii portale și, în consecință, a circulației colaterale portasistemice. În ambele circumstanțe, depunerea de ouă în sistemul vascular pulmonar și răspunsul rezultat al gazdei pot duce la dezvoltarea hipertensiunii pulmonare.

Caracteristici clinice

Călătorii recenti, în special cei care trec prin Africa, pot prezenta manifestări alergice și eozinofilie; rezidenții din zonele endemice schistosomiaze sunt mai susceptibili de a prezenta patologie cronică a tractului urinar sau hipertensiune portală.

În stadiile incipiente ale infecției, poate exista mâncărime care durează 1-2 zile la locul de penetrare a cercariei

S. mansoni și S. japonicum

Penetrare cercariala

Zile Dermatita papulara la locul de penetrare

Migrația și maturarea larvelor

Săptămâni Pneumonită, miozită, hepatită, febră, „boală serului", eozinofilie, seroconversie

Depunerea timpurie a ouălor

Luni Cistită, hematurie

Leziuni granulomatoase ectopice: piele, SNC etc.

Glomerulonefrita complexului imun

Depunerea tardivă a ouălor

Ani Fibroza și calcificarea ureterelor, vezicii urinare: infecție bacteriană, calculi, hidronefroză, carcinom

Granuloame pulmonare și hipertensiune pulmonară

(„mâncărime înotătorului"). După o perioadă fără simptome de 3-5 săptămâni, schistosomiaza acută (sindromul Katayama) se poate prezenta cu manifestări alergice, precum urticarie, febră, dureri musculare, dureri abdominale, dureri de cap, tuse și transpirație. La examinare, pot fi prezente hepatomegalie, splenomegalie, limfadenopatie și pneumonie. Aceste fenomene alergice pot fi severe în infecțiile cu S. mansoni și S. japonicum, dar sunt rare cu S. haematobium. Caracteristicile dispar după 1-2 săptămâni.

Schistosomiaza cronică se datorează depunerii ouălor și apare la luni până la ani de la infecție. Simptomele și semnele depind de intensitatea infecției și de specia de schistozom infectant (vezi Caseta 13.68).

Schistosoma haematobium

Oamenii sunt singurele gazde naturale ale S. haematobium, care este foarte endemic în Egipt și Africa de Est și apare în toată Africa și Orientul Mijlociu (Fig. 13.53). Infecția poate fi dobândită după o expunere scurtă, cum ar fi înotul în lacurile de apă dulce din Africa.

Hematuria terminală nedureroasă este de obicei primul și cel mai frecvent simptom. Urmează frecvența micțiunii, din cauza obstrucției colului vezicii urinare. Mai târziu, boala poate fi complicată de infecții frecvente ale tractului urinar, formarea de pietre la vezica urinară sau ureterană, hidronefroză și, în cele din urmă, insuficiență renală cu vezica calcifiată contractată. Durerea este adesea resimțită în fosa iliacă sau în lomb și iradiază în zona inghinală. În mai multe zone endemice, există o puternică asociere epidemiologică a infecției cu S. haematobium cu carcinomul scuamos al vezicii urinare. Boala veziculelor seminale poate duce la hemospermie. Femeile pot dezvolta papiloame schistozomale ale vulvei, iar leziunile schistozomale ale colului uterin pot fi confundate cu cancer. Simptomele

intestinale pot urma implicarea peretelui intestinal. Viermii ectopici provoacă leziuni ale pielii sau ale măduvei spinării.

Severitatea infecției cu S. haematobium variază foarte mult, iar mulți cu o infecție ușoară sunt asimptomatici. Cu toate acestea, deoarece viermii adulți pot trăi timp de 20 de ani sau mai mult și leziunile pot progresa, acești pacienți trebuie întotdeauna tratați.

Schistosoma mansoni

S. mansoni este endemic în toată Africa, Orientul Mijlociu, Venezuela, Brazilia și Caraibe (vezi Fig. 13.53).

Simptomele caracteristice încep la 2 luni sau mai mult după infectare. Acestea pot fi ușoare, nu mai mult decât stare de rău sau constau în dureri abdominale și scaune frecvente care conțin mucus pătat de sânge. Cu o boală avansată severă, poate fi experimentat un disconfort crescut de la polipii rectali. Hepatomegalia precoce este reversibilă, dar hipertensiunea portală poate provoca splenomegalie masivă, hematemeză fatală din varice esofagiene sau ascită progresivă (p. 938). Funcția ficatului este inițial păstrată deoarece patologia este mai degrabă fibrotică decât cirotică. S. mansoni și alte infecții cu schistozomi predispun la transportul Salmonella, în parte pentru că Salmonella se poate atașa de schistozomi și în parte pentru că antigenele comune de pe schistozomi pot induce toleranță imunologică la Salmonella.

Schistosoma japonicum, S. mekongi și

S. intercalatum

Pe lângă oameni, viermele adult al S. japonicum infectează câinele, șobolanul, șoarecele de câmp, bivolul de apă, boul, pisica, porcul, calul și oaia. Deși alte Schistosoma spp. poate infecta alte specii decât oamenii, rezervorul non-uman pare a fi deosebit de important în transmitere pentru S. japonicum dar nu pentru S. haematobium sau S. mansoni. S. japonicum este răspândită în bazinele Râului Galben și Yangtze-Jiang din China, unde infecția este o problemă majoră de sănătate publică. De asemenea, are o distribuție focală în Filipine, Indonezia și Thailanda (vezi Fig. 13.53). S. mekongi înrudit apare în Laos, Thailanda și Myanmar, iar S. intercalatum în Africa de Vest și Centrală.

Patologia S. japonicum este similară cu cea a S. mansoni, dar pe măsură ce acest vierme produce mai multe ouă,

leziunile tind să fie mai extinse și mai răspândite. Caracteristicile clinice seamănă cu cele ale infecției severe cu S. mansoni, cu caracteristici neurologice adăugate. Intestinul subțire și gros poate fi afectat, iar fibroza hepatică cu mărirea splinei este obișnuită. Depunerea de ouă sau viermi în SNC, în special în creier sau măduva spinării, provoacă simptome în aproximativ 5% din infecții, în special epilepsie, orbire, hemiplegie sau paraplegie.

Investigatii

Există o eozinofilie marcată. Testele serologice (ELISA) sunt utile ca teste de screening, dar rămân pozitive după vindecarea chimioterapeutică.

În infecția cu S. haematobium, testele de urină cu joja arată sânge și albumină. Ouăle pot fi găsite prin examinarea microscopică a depozitului centrifugat de urină din fluxul terminal (Fig. 13.54). Ecografia este utila pentru evaluarea tractului urinar; pot fi detectate îngroșarea peretelui vezicii urinare, hidronefroza și calcificarea vezicii urinare. Cistoscopia evidențiază pete „nisipoase", mucoasa sângerândă și distorsiune ulterioară.

Într-o infecție grea cu S. mansoni sau S. japonicum, oul caracteristic cu coloana vertebrală laterală poate fi găsit de obicei în scaun. Când infecția este ușoară sau de lungă durată, se poate examina o biopsie rectală. Sigmoidoscopia poate arăta inflamație sau sângerare. Biopsiile trebuie examinate pentru ovule.

management

Obiectivul tratamentului specific este de a ucide schistozomii adulți și de a opri depunerea ouălor. Praziquantel (20 mg/kg oral de două ori pe zi timp de 1 zi) este medicamentul de elecție pentru toate formele de schistosomiază. Medicamentul produce vindecare parazitologică la 80% dintre persoanele tratate și o reducere de peste 90% a numărului de ouă la restul. Efectele secundare sunt mai puțin frecvente, dar includ greață și dureri abdominale. Terapia cu praziquantel în infecțiile precoce inversează patologii precum hepatomegalia și îngroșarea peretelui vezicii urinare și granuloamele.

Poate fi necesară intervenția chirurgicală pentru a trata leziunile reziduale, cum ar fi strictura ureterală, vezici urinare fibroase mici sau mase granulomatoase la nivelul creierului sau măduvei spinării. Îndepărtarea papiloamelor rectale prin diatermie sau prin alte mijloace poate oferi o ameliorare simptomatică.

Fig. 13.54 Ovule de Schistosoma haematobium în urină. Observați vârful terminalului.

Prevenirea

Până în prezent, nu a fost stabilit un mijloc unic satisfăcător de control al schistosomiazei. Ciclul de viață se încheie dacă ovulele din urină sau fecale nu au voie să contamineze apa dulce care conține gazda melc. Furnizarea de latrine și a unei aprovizionări sigure cu apă rămâne totuși o problemă majoră în zonele rurale din zonele tropicale. În plus, S. japonicum are atât de multe gazde în afară de oameni, încât latrinele ar fi de puțin folos. Tratamentul anual în masă al populației ajută la prevenirea infecției cu S. haematobium și S. mansoni, dar această metodă a avut până acum puțin succes cu S. japonicum. Vizarea gazdei

intermediare, melcul, prezintă multe dificultăți și nu s-a dovedit, de la sine, reușită la nicio scară. Pentru protectia personala, trebuie evitat contactul cu apa infectata.

Trepte hepatice

Fluxurile hepatice infectează cel puțin 20 de milioane de oameni și rămân o problemă importantă de sănătate publică în multe zone endemice. Sunt asociate cu dureri abdominale, hepatomegalie și colangită recidivante. Clonorchis sinensis este un agent etiologic major al cancerului căilor biliare. Cele trei dolbe hepatice majore au cicluri de viață și patologii similare, așa cum este prezentat în Caseta 13.69.

Alte lovituri de importanță medicală includ și cele pulmonare și intestinale (vezi Caseta 13.65, p. 369).

Cestode (tenii)

Cestodele sunt viermi în formă de panglică care locuiesc în tractul intestinal. Nu au sistem alimentar și absorb nutrienții prin suprafața tegumentală. Capătul anterior, sau scolex, are ventuze pentru atașarea la gazdă. Din scolex iau naștere o serie de segmente în dezvoltare progresivă, proglotide, care pot continua să prezinte mișcări active atunci când sunt vărsate. Fertilizarea încrucișată are loc între segmente. Ovulele, prezente în număr mare în proglotidele mature, rămân viabile săptămâni întregi, iar în această perioadă pot fi consumate de gazda intermediară. Larvele eliberate din ovulele ingerate trec în țesuturi, formând cisticercii larvare.

Teniile cauzează două modele distincte de boală, fie infecție intestinală, fie cisticercoză sistemică (Fig. 13.55). Taenia saginata (tenia de vită), Taenia asiatica și Diphyllobothrium latum (tenia de pește) provoacă doar infecție intestinală, în urma ingerării umane de gazde intermediare care conțin cisticerci (stadiul larvar al tenia). Taenia solium provoacă infecție intestinală dacă este ingerată o gazdă intermediară care conține cisticerci și cisticercoză (infecție sistemică din migrarea larvelor) dacă sunt ingerate ovule. Echinococcus granulosus (tenia câinelui) nu provoacă infecție intestinală umană, dar provoacă boala hidatică (care este analogă cu cisticercoza) în urma ingerării ovulelor și a migrației ulterioare larvelor.

Tenia intestinală

Oamenii dobândesc tenia mâncând carne de vită insuficient gătită infectată cu stadiul larvar de T. saginata, carne de porc insuficient gătită care conține stadiul larvar de T. solium sau T. asiatica sau pește de apă dulce insuficient gătit care conține larve de D. latum. De obicei, doar o tenia adultă este prezentă în intestin, dar au fost raportate până la zece. Ovulele tuturor

Dacă ouăle sunt înghițite de oameni, acestea se transformă în cisticerci în diferite locuri, de exemplu creier, mușchi

f Dacă cisticercii
sunt înghițiți,
aceștia se transformă în
tenii adulți în
intestinul
uman,
ouăle de tenie ca
urmare a
contaminării cu fecale a alimentelor.

Fig. 13.55 Cisticercoza. Ciclul de viață al Taenia solium.

cele trei Taenia nu se pot distinge microscopic. Cu toate acestea, examinarea scolexului și proglotidelor poate diferenția: T. solium are un rostel și două rânduri de cârlige pe scolex și descarcă mai multe proglotide (3-5) atașate împreună cu grade mai mici de ramificare uterină (aproximativ 10); T. saginata are doar patru ventuze în scolexul său și eliberează proglotide unice cu ramificare uterină mai mare (până la 30); T. asiatica are un rostel fără cârlige pe scolexul său și este greu de diferențiat de T. saginata, cu excepția faptului că există mai puține ramuri uterine (16-21).

Taenia saginata

Infecția cu T. saginata apare în toate părțile lumii. Viermele adult poate avea câțiva metri lungime și produce puține sau deloc tulburări intestinale la ființe umane, dar cunoașterea prezenței sale, prin observarea segmentelor în fecale sau pe lenjerie de corp, poate stresa pacientul. Ovulele pot fi găsite în scaun. Praziquantel este medicamentul de elecție; niclosamida sau nitazoxanida este o alternativă. Prevenirea depinde de inspecția eficientă a cărnii și de gătirea temeinică a cărnii de vită.

Taenia solium

T. solium, tenia de porc, este comună în Europa centrală, Africa de Sud, America de Sud și părți ale Asiei. Nu este la fel de mare ca T. saginata. Viermele adult se găsește numai la oameni după consumul de carne de porc insuficient gătită care conține cisticerci. Infecția intestinală se tratează cu praziquantel (5-10 mg/kg) sau niclosamidă (2 g), ambele în doză unică, sau alternativ cu nitazoxanid (500 mg de două ori pe zi timp de 3 zile). Acestea sunt urmate de un laxativ ușor (după 1-2 ore) pentru a preveni autoinfecția intestinală retrogradă. Gătirea bine a cărnii de porc previne infecția intestinală. Trebuie avută mare grijă atunci când se îngrijește un pacient care adăpostește un vierme adult pentru a evita ingerarea ovulelor sau a segmentelor.

Taenia asiatica

T. asiatica este o specie recent recunoscută de Taenia, limitată la Asia. Se dobândește prin consumul de carne nefiertă sau viscere de porc. Caracteristicile clinice și tratamentul sunt similare cu cele ale T. saginata.

Cisticercoza

Cisticercoza umană este dobândită prin ingerarea ovulelor de tenia de T. solium, fie din degete contaminate, fie din alimente (vezi Fig. 13.55). Larvele sunt eliberate din ouă în stomac, pătrund în mucoasa intestinală și sunt transportate în multe părți ale corpului, unde se dezvoltă și formează chisticerci, chisturi de 0,5-1 cm care conțin capul unui vierme tânăr. Ei nu cresc mai departe sau migrează. Locațiile comune sunt țesutul subcutanat, mușchii scheletici și creierul.

Caracteristici clinice

Când sunt plasate superficial, chisturile pot fi palpate sub piele sau mucoasă sub formă de corpi ovoizi asemănătoare bobului de mazăre. Aici ele provoacă puține sau deloc simptome și în cele din urmă vor muri și se vor calcifica.

Infecțiile grele ale creierului, în special la copii, pot provoca caracteristici ale encefalitei. Mai frecvent, însă, semnele cerebrale nu apar până la moartea larvelor, 5-20 de ani mai târziu. Epilepsia, modificările de personalitate, mersul zguduitor sau semnele de hidrocefalie sunt cele mai frecvente caracteristici.

Investigatii

Chisturile calcificate în mușchi pot fi recunoscute radiologic. În creier, totuși, are loc mai puțină calcificare și larvele sunt vizibile doar ocazional prin radiografie simplă; de obicei, CT sau RMN le va arăta. Crizele epileptice care încep în viața adultă sugerează posibilitatea apariției cisticercozei dacă pacientul a locuit sau a călătorit într-o zonă endemică. Țesutul subcutanat trebuie palpat și orice nodul excizat pentru histologie. Examenul radiologic al mușchilor scheletici poate fi de ajutor. Detectarea anticorpilor este disponibilă pentru serodiagnostic.

Management si prevenire

Albendazolul, 15 mg/kg zilnic timp de minim 8 zile, a devenit acum medicamentul de elecție pentru neurocisticercoza parenchimatoase. Praziquantel este o altă opțiune, 50 mg/kg în trei doze divizate zilnic timp de 10 zile. Prednisolonul, 10 mg de 3 ori pe zi, se administrează, de asemenea, timp de 14 zile, începând cu 1 zi înainte de albendazol sau praziquantel. În plus, medicamentele antiepileptice trebuie administrate până când reacția din creier a încetat. Intervenția operatorie este indicată pentru hidrocefalie. Studiile din India și Peru sugerează că majoritatea chisturilor cerebrale mici, solitare, se vor rezolva fără tratament.

Echinococcus granulosus (Taenia echinococcus) și boala hidatică

Câinii sunt gazdele definitive ale micutului tenia E. granulosus. Stadiul larvar, un chist hidatic, apare în mod normal la oi, bovine, cămile și alte animale care sunt infectate din pășuni sau apă contaminate. Manevrând un câine sau bând apă contaminată, oamenii pot ingera ouă (Fig. 13.56). Embrionul este eliberat din ovul în intestinul subțire și are acces la fluxul sanguin și, astfel, la ficat. Chistul rezultat crește foarte lent, uneori intermitent. Este compus dintr-un pericist fibros învăluitor, membrană hialină laminată (ectochist) și straturi germinale interioare (endochist) care dă naștere la chisturi fiice sau capsulă de puiet chistică germinativă în care se dezvoltă larve (protoscolice). În timp, unele chisturi se pot calcifica și deveni neviabile. Boala este frecventă în Orientul Mijlociu, Africa de Nord și de Est, Australia și Argentina. Focurile de infecție persistă în Regatul Unit în Țara Galilor rurale și în Scoția. E. multilocularis, care are un ciclu între vulpi și volei, provoacă o afecțiune similară, dar mai gravă

infecție, „boala hidatică alveolară”, care invadează ficatul ca cancerul.

Caracteristici clinice

Un chist hidatic este dobândit în mod obișnuit în copilărie și, după ce a crescut câțiva ani, poate provoca simptome de presiune. Acestea variază, în funcție de organul sau țesutul implicat. La aproape 75% dintre pacienții cu boală hidatică, lobul drept al ficatului este invadat și conține un singur chist (p. 956). În alții, un chist poate fi găsit în plămâni, os, creier sau în altă parte.

Investigatii

Diagnosticul depinde de constatările clinice, radiologice și ecografice la un pacient care a trăit în contact strâns cu câinii într-o zonă endemică. Fixarea complementului și ELISA sunt pozitive la 70-90% dintre pacienți.

Management si prevenire

Chisturile hidatice trebuie excizate ori de câte ori este posibil. Se acordă mare grijă pentru a evita scurgerea, iar cavitățile sunt sterilizate cu azotat de argint 0,5% sau clorură de sodiu 2,7%. De asemenea, trebuie utilizat albendazol (400 mg de două ori pe zi timp de 3 luni). Medicamentul este acum adesea combinat cu PAIR (puncție percutanată, aspirație, injectare de agent scolicidal și re-aspirație) cu efect bun. Praziquantel (20 mg/kg de două ori pe zi timp de 14 zile) ucide, de asemenea, protoscolicii perioperator.

Prevenirea este dificilă în situațiile în care există o asociere strânsă cu câinii și oile. Igiena personală, eliminarea satisfăcătoare a carcaselor, inspecția cărnii și deparazitarea câinilor pot reduce considerabil prevalența bolilor.

Alte tenii

Există multe alte cestode ale căror stadii adulte sau larvare pot infecta oamenii. Sparganoza este o afecțiune în care un vierme imatur se dezvoltă la om, de obicei subcutanat, ca rezultat al consumului sau aplicării pe piele a gazdei intermediare secundare sau terțiare.

ECTOPARAZIȚII

Ectoparaziții interacționează doar cu suprafețele exterioare ale gazdei; vezi si pagina 1280.

Jiggeri (tungiaza)

Acest lucru este răspândit în America tropicală și Africa și este cauzat de puricii de nisip Tunga penetrans. Puricele gravide se înființează în pielea din jurul degetelor de la picioare și produce un număr mare de ouă. Vizuinile sunt intens iritante si intregul nodul inflamator trebuie indepartat cu un ac steril. Infecția secundară a leziunilor de tunga este frecventă.

miaza

Miaza se datorează infestării pielii cu larve de musca sud-americană, Dermatobia hominis, sau de musca africană Tumbu, Cordylobia anthropophaga. Larvele se dezvoltă într-un spațiu subcutanat cu un sinus central. Acest orificiu este sursa de aer pentru larve, iar periodic spiraculii respiratorii larvare ies prin sinus. Pacienții cu miază simt mișcare în vizuina larvelor și pot experimenta dureri ascuțite, lancinante intermitente. Miaza este diagnosticată clinic și trebuie suspectată cu orice leziune furunculară însoțită de durere și senzație de târâre în piele. Larva poate fi sufocata prin blocarea orificiului respirator cu vaselina si indepartarea usoara cu penseta. Infecția secundară a miazei este remarcabil de rară și vindecarea rapidă urmează îndepărtarea larvelor intacte.

INFECȚII FUNGICE

Infecțiile fungice, sau micozele, sunt clasificate ca superficiale, subcutanate sau sistemice (profunde), în funcție de gradul de invazie a gazdei. De asemenea, sunt clasificate după felul de ciupercă care provoacă infecția, care poate fi o ciupercă filamentoasă (mucegai) sau o drojdie, sau poate varia între aceste două forme, în funcție de condițiile de mediu (ciuperci dimorfe; Fig. 13.57).

Micoze superficiale

Infecțiile fungice cutanate superficiale cauzate de ciuperci dermatofite sunt descrise în capitolul 28.

Candidoză (afte)

Candidoza superficială este cauzată de Candida spp., în principal C. albicans. Manifestările includ candidoza orofaringiană (pag. 864 și 399) și vaginală („afte"), intertrigo și paronichie cronică. Candidoza superficială urmează adesea terapiei cu antibiotice. Intertrigo se caracterizează prin inflamație în pliurile pielii cu „leziuni satelit" înconjurătoare. Paronichia cronică este asociată cu umezirea frecventă a mâinilor. Candidoza superficială se tratează în

principal cu azoli topici (p. 159), azolii orali fiind rezervați bolilor refractare sau recurente. Candidoza orofaringiană și esofagiană severă este o consecință a epuizării/disfuncției limfocitelor T CD4+, ca și în infecția cu HIV (p. 399). Candidoza vaginală sau peniană recurentă poate fi o manifestare a diabetului zaharat. Rareori, mutațiile genei regulatoare autoimune, AIRE, provoacă un sindrom de candidoză mucocutanată cronică (p. 796).

Micoze subcutanate

Cromoblastomicoza

Cromoblastomicoza este o boală fungică predominant tropicală sau subtropicală, cauzată de ciuperci dematiacee de mediu (pigmentate întunecate), cel mai frecvent Fonsecaea pedrosoi. Alte cauze includ F. compacta, Cladophialophora carrionii și Phialophora verrucosa. Boala este o micoză cutanată/subcutanată dobândită prin inoculare traumatică. În consecință, zonele cel mai frecvent afectate sunt piciorul, glezna și piciorul inferior. Leziunile pot începe la câteva luni după leziunea inițială, iar asistența medicală este adesea căutată câțiva ani mai târziu. Leziunea inițială este o papule. Alte papule se dezvoltă și se unesc pentru a forma plăci neregulate. Leziunile nodulare pot produce un aspect caracteristic de „conopidă”.

Diagnosticul se face prin examenul histopatologic al materialului infectat, care evidențiază „corpi sclerotici” dematiacee, rotunjite, cu pereți groși, cu septuri în unghi drept.

13

Ciuperci filamentoase (mucegaiuri)

Ciupercile dimorfe

Drojdii

Caracterizat prin producerea de celule alungite, cilindrice, adesea septate (hife) și conidii (spori)

Exemple:

Aspergillus spp. (A. fumigatus

prezentat aici)

Fusarium spp.

Ciupercile dermatofite (Tricophyton spp., Microsporum spp. etc.)

Mucorales

Există sub
formă de filament (sus) sau drojdie (de jos), în funcție de
condițiile de mediu

Exemple:

Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Paracoccidioides brasiliensis (prezentat aici), Blastomyces dermatidis

Sporothrix schenkii

Penicillium marneffei

Malassezia spp.

Caracterizat prin producerea de
celule ovale sau rotunde, care se reproduc
prin fisiune binară (mugurire)

Exemple:

*Candida spp.**

Cryptococcus spp. (C. neoformans prezentat aici)

Fig. 13.57 Clasificarea ciupercilor importante din punct de vedere medical. Clasificarea fungilor se bazează pe caracteristici morfologice simple. Pneumocystisjirovecii (caninii) este morfologic distinct de alte ciuperci și nu se încadrează în această clasificare. „Deși Candida albicans există sub mai multe forme, inclusiv filamentoase (hife și pseudohife), este întâlnită în general sub forma sa de drojdie, deci este clasificată în această categorie.

unul la altul. Agentul etiologic este confirmat prin cultură. Au fost explorate multe abordări terapeutice, inclusiv agenți antifungici, criochirurgie și excizie chirurgicală, singure sau în combinație, dar terapia optimă este necunoscută. Dintre agenții antifungici, itraconazolul și terbinafina sunt considerate a fi cele mai eficiente. Cu toate acestea, posaconazolul a fost utilizat și cu un rezultat bun.

Micetomul

Micetomul este o infecție cronică supurată a țesuturilor moi profunde și a oaselor, cel mai frecvent a membrelor, dar și a peretelui abdominal sau toracic sau a capului. Este cauzată fie de bacili Gram pozitivi ramificati aerobi, fie anaerobi, Actinomycetales (actinomycetoma - 60%, p. 135), fie de ciuperci adevărate, Eumycetes (eumycetoma - 40%). Multe ciuperci provoacă eumicetoame, cele mai frecvente fiind Madurella mycetomatis, M. grisea, Leptosphaeria senegalensis și Scedosporium apiospermum. Actinomicetoamele sunt cauzate de Actinomadura, Nocardia și Streptomyces spp. Ambele grupe produc boabe colorate caracteristic, culoarea depinzând de organism (boabe negre – eumicetom, boabe roșii și galbene – actinomicetom, boabe albe – fie). Boala apare mai ales la tropice și subtropice.

Caracteristici clinice

Boala se dobândește prin inoculare (de exemplu dintr-un ghimpe) și afectează cel mai frecvent piciorul (piciorul Madura). Micetomul începe ca o umflare nedureroasă la locul implantării, care devine cronică și progresivă, crește și se răspândește constant în țesuturile moi, extinzându-se în cele din urmă în os. Sub epidermă se dezvoltă noduli și aceștia se rup, dezvăluind sinusuri prin care pot fi evacuate boabele (colonii fungice). Sinusurile se vindecă cu cicatrici, în timp ce sinusurile proaspete apar în altă parte. Invazia tisulară mai profundă și implicarea osului sunt mai puțin rapide și mai puțin extinse în eumicetom decât actinomicetomul. Există puțină durere și, de obicei, nu există febră sau limfadenopatie, dar există dizabilitate progresivă.

Investigatii

Diagnosticul este confirmat prin demonstrarea boabelor fungice în puroi și/sau examenul histopatologic al țesutului. Cultura este necesară pentru identificarea speciilor și testarea susceptibilității. Testele serologice nu sunt disponibile.

management

Eumicetomul este de obicei tratat cu o combinație de intervenție chirurgicală și terapie antifungică. Se recomandă testarea sensibilității antifungice, dacă este disponibilă, deși rezultatul clinic nu corespunde neapărat cu rezultatele testelor in vitro. Itraconazolul și ketoconazolul (ambele 200-400 mg/zi) sunt utilizate cel mai frecvent. Succesul a fost raportat și cu monoterapia cu terbinafină, iar cazurile refractare au răspuns atât la

voriconazol, cât și la posaconazol. Amfotericina B nu este considerată în general eficientă. Terapia este continuată timp de 6-12 luni sau mai mult. În cazuri extreme, poate fi necesară amputarea. Managementul actinomicetomului este descris la pagina 341.

Feohifomicoza

Feohifomicozele sunt un grup eterogen de boli fungice cauzate de un număr mare (mai mult de 70) de ciuperci dematiacee. În feohifomicoză, forma tisulară a ciupercii este predominant micelială (filamentos), spre deosebire de eumicetom (granule) sau cromoblastomicoză (corp sclerotic). Boala poate fi superficială, subcutanată sau profundă. Cea mai gravă manifestare este feohifomicoza cerebrală, care se prezintă cu o leziune cerebrală de intensificare a inelelor, care ocupă spațiu. Terapia optimă pentru această afecțiune nu a fost stabilită, dar tratamentul constă de obicei în intervenție neurochirurgicală și terapie antifungică (de obicei triazol). Agenții cauzali sunt Cladophialophora bantiana, Fonsecaea spp. și Rhinocladiella mackenziei, care apare în Orientul Mijlociu și este de obicei fatală.

Sporotricoza

Sporotricoza este cauzată de Sporothrix schenckii, o saprofită fungică dimorfă a plantelor din regiunile tropicale și subtropicale. Boala este cauzată de inocularea cutanată a ciupercii, de obicei dintr-un spin (ocazional de la o zgârietură de pisică). În sporotricoza cutanată fixă, la locul infecției se dezvoltă un nodul subcutanat și ulterior se ulcerează, cu o scurgere purulentă. Boala se poate răspândi apoi de-a lungul canalelor limfatice cutanate, rezultând mai mulți noduli cutanați de-a lungul traseului lor, care se ulcerează și se scurg (sporotricoza limfocutanată). Se întâlnesc forme mai rare de boală: de exemplu, la pacienții cu boală cutanată care se prezintă cu artrită. Mai târziu, se pot forma sinusuri drenante. Sporotricoza pulmonară apare ca urmare a inhalării conidiilor și se manifestă ca boală fibronodular cavitar cronică cu hemoptizie și simptome constituționale. Boala diseminată poate apărea, în special la pacienții cu HIV.

Investigatii

Formele tipice de drojdie detectate pe histologia biopsiei confirmă diagnosticul, dar sunt rar întâlnite; ciuperca poate fi cultivată din specimenul aflat în cultură. Un test de aglutinare cu latex este disponibil pentru a detecta anticorpii S. schenkii în ser.

management

Boala cutanată și limfocutanată se tratează cu itraconazol oral (200-400 mg pe zi, prescris ca soluție orală, care are o biodisponibilitate mai bună decât formularea capsulei) timp de 3-6 luni. Agenții alternativi includ o soluție saturată de iodură de potasiu (SSKI, administrată pe cale orală), inițiată cu 5 picături și crescută la 40-50 picături de 3 ori pe zi, sau terbinafină (500 mg de două ori pe zi). Hipertermia localizată poate fi utilizată în timpul sarcinii (pentru a evita utilizarea azolelor). Boala osteoarticulară necesită un curs mai lung de terapie (cel puțin 12 luni). Boala severă sau care pune viața în pericol este tratată cu amfotericină B (preferă formularea lipidică).

Micoze sistemice

Aspergiloza

Aspergiloza este o micoză sistemică oportunistă, care afectează predominant tractul respirator. Este descris la pagina 697.

Candidoza

Candidoza sistemică este o micoză oportunistă cauzată de Candida spp. Cea mai frecventă cauză este C. albicans. Alți agenți includ C. dubliniensis, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis și C. tropicalis. Distribuția speciilor variază geografic. Identificarea speciilor de Candida permite adesea predicția susceptibilității la fluconazol: C. krusei este universal rezistent, multe izolate de C. glabrata au susceptibilitate redusă sau sunt rezistente, iar alte specii sunt în mare parte sensibile. Candidoza este de obicei o boală endogenă care provine din colonizarea orofaringiană, genito-urinară sau cutanată, deși a fost raportată răspândire nosocomială.

Sindroame de candidoză sistemică

Candidoza acută diseminată

Aceasta se prezintă de obicei ca candidemie (izolarea Candida spp. din sânge). Principalul factor predispozant este prezența unui cateter venos central. Alți factori majori includ intervenția chirurgicală abdominală recentă, nutriția parenterală totală (TPN), terapia recentă cu antibiotice și colonizarea localizată de Candida. Până la 40% din cazuri vor avea afectare oftalmică, cu exsudate retiniene caracteristice de „vată”. Deoarece aceasta este o afecțiune care pune în pericol vederea, pacienții cu candida trebuie evaluați prin oftalmoscopie detaliată. Pot fi observate leziuni ale pielii (noduli roz/roșii nesensibili). Deși este predominant o boală a pacienților de terapie intensivă și a pacienților chirurgicali, candidoza acută diseminată și/sau endoftalmita cu Candida este observată ocazional la consumatorii de droguri injectabile, despre care se crede că se datorează contaminării cu acid citric sau suc de lămâie folosit pentru a dizolva heroina.

Candidoză cronică diseminată (candidoză hepatosplenică)

În această afecțiune, un pacient neutropenic are o febră persistentă, în ciuda terapiei antibacteriene. Febra persistă, chiar dacă există o recuperare a neutrofilelor, și este asociată cu dezvoltarea de dureri abdominale, creșterea fosfatazei alcaline și leziuni multiple la nivelul organelor abdominale (de exemplu, ficat, splină și/sau rinichi) la imagistica radiologică. Candidoza cronică diseminată este o formă de sindrom de reconstituire imună (p. 138) la pacienții care se recuperează după neutropenie și durează de obicei câteva luni, în ciuda terapiei adecvate.

Alte manifestări

Candidoza tractului renal, osteomielita, artrita septică, peritonita, meningita și endocardita sunt toate bine recunoscute și sunt de obicei sechele ale bolii acute diseminate. Diagnosticul și tratamentul acestor afecțiuni necesită consultanță micologică de specialitate.

management

Hemoculturi pozitive pentru Candida spp. nu trebuie niciodată ignorat. Candidoza acută diseminată este tratată cu terapie antifungică, îndepărtarea oricărui cateter venos central rezident (indiferent dacă se știe că este sursa de infecție sau nu) și îndepărtarea oricărei surse cunoscute. Dovezile actuale sugerează că candidemia trebuie tratată inițial cu o echinocandină (p. 160), cu ajustare ulterioară (de obicei la fluconazol IV sau oral) ghidată de răspunsul clinic, identificarea speciilor și testarea sensibilității. Tratamentul trebuie să continue cel puțin 14 zile. Alte terapii adecvate includ voriconazol și formulări de amfotericină B.

Candidoza cronică diseminată necesită un tratament prelungit de câteva luni cu fluconazol sau alți agenți, în funcție de specie și de răspunsul clinic. Durata afecțiunii poate fi redusă prin terapia adjuvantă cu corticosteroizi sistemici.

13 Criptococoza

Criptococoza este o micoză sistemică cauzată de două specii de drojdie de mediu, Cr. neoformanii și Cr. gattii. Cr. neoformans este distribuit în întreaga lume și este în primul rând un agent patogen oportunist, cel mai frecvent asociat cu infecția cu HIV. Cr. gattii este un agent patogen primar cu o răspândire largă care include Australasia, Africa, Canada (insula Vancouver) și nord-vestul SUA.

Criptococoza se dobândește prin inhalarea drojdiilor. Acestea se pot disemina în orice organ, cel mai frecvent SNC și piele. Manifestările lui Cr. neoformans sunt cele mai severe la indivizii imunocompromiși. În schimb, Cr. gattii provoaca boala severa cel mai adesea la gazdele imunocompetente. Criptococoza diseminată (sepsisul cu criptococi prezenți în fluxul sanguin sau în mai multe locuri) este în mare măsură limitată la pacienții imunocompromiși. Manifestările SNC ale criptococozei includ meningita (p. 403) și criptococomul (Fig. 13.58), acesta din urmă mai probabil cu Cr. infectie gattii. Manifestările criptococozei pulmonare variază de la pneumonie severă (la pacienții imunocompromiși) până la boală asimptomatică cu noduli pulmonari unici sau multipli, uneori prezentând cavitație (la pacienții imunocompetenți). Nodulii criptococici pot imita alte cauze ale patologiei pulmonare, cum ar fi tuberculoza sau malignitatea, iar diagnosticul se face adesea prin histopatologie și/sau cultură.

Tratamentul criptococozei severe este același ca și pentru meningita criptococică (p. 403). Boala pulmonară ușoară este de obicei tratată cu fluconazol, deși, pentru nodulii asimptomatici, rezecția leziunilor este probabil să fie suficientă. Orientările relevante (de exemplu, www .idsociety.org) ar trebui consultate.

fuzarioza

Fusarium spp. cauzează boală diseminată la pacienții cu neutropenie profundă sau prelungită. Boala se prezinta cu febra rezistenta la antibiotice si semne de diseminare (ex. noduli cutanati, endoftalmita, artrita septica, boala pulmonara; Fig. 13.59). Spre deosebire de Aspergillus spp., Fusarium spp. este adesea recuperată din hemoculturi. Tratamentul este dificil din cauza rezistenței la mai mulți agenți antifungici. Voriconazolul, posaconazolul și amfotericina B formulată cu lipide sunt agenții antifungici cei mai des utilizați.

Mucormicoza

Mucormicoza este o micoză sistemică oportunistă severă, dar mai puțin frecventă, cauzată de un număr de mucegaiuri „mucoracee”, cel mai frecvent Lichtheimia (fostă Absidia) spp., Rhizomucor spp., Mucor spp. și Rhizopus spp. Tiparele bolii includ boli rinocerebrale/cranio-faciale, pulmonare, cutanate și sistemice. Toate sunt caracterizate prin dezvoltarea rapidă a necrozei tisulare severe, care este aproape întotdeauna fatală dacă este lăsată netratată. Cei mai frecventi factori predispozanți sunt imunosupresia profundă din neutropenie și/sau transplantul de celule stem hematopoietice, diabetul zaharat necontrolat, terapia de chelare a fierului cu desferioxamină și arsurile severe.

Diagnosticul definitiv este prin cultură, dar este necesară confirmarea histopatologică deoarece ciupercile pot fi contaminanți de mediu. Tratamentul necesită o combinație de terapie antifungică și debridare chirurgicală, cu corectarea factorului (factorilor) predispozanți dacă

posibil. Amfotericina B formulată cu lipide în doze mari este utilizată cel mai frecvent. Posaconazolul este activ împotriva multor mucegaiuri mucoacee in vitro și poate fi utilizat ca agent de a doua linie sau ca terapie orală „reducere”.

Infecția cu Penicillium marneffei

P. marneffei este un agent patogen dimorf termic (filamentos în condiții de mediu și drojdie la temperatura corpului), care provoacă boli în Asia de Sud-Est, în principal în asociere cu infecția HIV (deși pacienții imunocompetenți pot fi și infectați). Achiziția este cel mai probabil prin inhalarea sporilor de mediu, cu infecție pulmonară primară urmată de diseminare hematogenă. O trăsătură caracteristică este o erupție papulară generalizată, care progresează spre necroză și ulcerație pe scară largă. Leziunile cutanate pot să semene cu cele ale molluscum contagiosum. Diagnosticul se face prin histopatologie și/sau cultura secrețiilor respiratorii, sânge sau orice material clinic infectat (ex. leziuni cutanate, măduvă osoasă, biopsii). Tratamentul recomandat este cu o formulare de amfotericină B urmată de itraconazol (în infecții severe) sau cu itraconazol în monoterapie.

Histoplasmoza

Histoplasmoza este o micoză sistemică primară cauzată de ciuperca dimorfă Histoplasma capsulatum. H. capsulatum var. capsulatum este endemic în centrul-estic al SUA (în special în văile râurilor Mississippi și Ohio), părți din Canada, America Latină, Caraibe, Asia de Est și de Sud-Est și Africa. Apare sporadic în Australia și India și este foarte rar în Europa. H. capsulatum var. duboisii se găsește în Africa de Vest și Madagascar. Analiza genetică sugerează că H. capsulatum poate fi, de fapt, alcătuit din mai multe specii diferite, iar taxonomia sa este în curs de revizuire.

Habitat

Rezervorul principal de H. capsulatum este solul îmbogățit cu excremente de păsări și lilieci, în care ciuperca rămâne viabilă mulți ani. Infecția se face prin inhalarea prafului din acest sol. Infecțiile naturale se găsesc la lilieci, care reprezintă un rezervor secundar de infecție (prin fecale de lilieci). Histoplasmoza este un pericol specific pentru exploratorii peșterilor și oamenii care curăță adăposturile de păsări (inclusiv pui).

Patologie

Organismul este inhalat sub formă de conidii (spori) sau fragmente de hife și se transformă în faza de drojdie în timpul infecției. Conidiile sau drojdiile sunt fagocitate de macrofagele alveolare și neutrofile, iar aceasta poate fi urmată de diseminare hematogenă către orice organ. Dezvoltarea ulterioară a unui răspuns al limfocitelor T aduce infecția sub control, rezultând o stare latentă la majoritatea indivizilor expuși.

Caracteristici clinice

Severitatea bolii depinde de cantitatea de spori inhalați și de starea imunitară a gazdei. În cele mai multe cazuri, infecția este asimptomatică. Simptomele pulmonare sunt cea mai frecventă prezentare a bolii, cu febră, tuse neproductivă și o boală asemănătoare gripei. Eritemul nodos, mialgia și durerile articulare sunt frecvente, iar radiografia toracică poate evidenția o pneumonită cu limfadenopatie hilară sau mediastinală.

Pacienții cu boală pulmonară preexistentă, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) sau emfizemul, pot dezvolta histoplasmoză pulmonară cronică. Trăsăturile predominante ale acestei afecțiuni, care pot fi ușor confundate cu tuberculoză, sunt febra, tusea, dispneea, pierderea în greutate și transpirațiile nocturne. Rezultatele radiologice includ fibroză, noduli, cavitație și limfadenopatie hilară/mediastinală.

Boală cauzată de H. capsulatum var. duboisii se prezintă mai frecvent cu leziuni papulonodulare și ulcerante ale pielii și țesutului subcutanat și osului subiacent (uneori denumită „histoplasmoză africană”). Leziunile multiple ale coastelor sunt frecvente și oasele membrelor pot fi afectate. Implicarea plămânilor este relativ rară. Examenul radiologic poate evidenția focare rotunjite de distrugere osoasă, uneori asociate cu formarea

abcesului. Alte modele de boală includ o formă viscerală cu invazie hepatică și splenică și boala diseminată.

Histoplasmoza acută diseminată este observată în asociere cu imunocompromis, inclusiv infecția cu HIV. Caracteristicile includ febră, pancitopenie, hepatosplenomegalie, limfadenopatie și adesea o erupție cutanată papulară. Boala cronică diseminată se prezintă cu febră, anorexie și scădere în greutate. De asemenea, pot apărea leziuni cutanate și mucoase, limfadenopatie, hepatosplenomegalie și meningită.

Investigatii

În zonele în care apare boala, histoplasmoza trebuie suspectată în fiecare infecție nediagnosticată în care există semne pulmonare, ganglioni limfatici măriți, hepatosplenomegalie sau leziuni caracteristice cutanate/oase. Examenul radiologic în cazurile de lungă durată poate evidenția leziuni calcificate în plămâni, splină sau alte organe. În fazele mai acute ale bolii, pe radiografia toracică se observă umbre pulmonare moi simple sau multiple cu ganglioni traheobronșici măriți.

Diagnosticul de laborator se face prin detecție directă (histopatologie sau detecție antigenă), cultură și serologie; deși detectarea antigenului este cea mai eficientă metodă, nu este disponibilă pe scară largă. Anticorpul este detectat prin testarea de fixare a complementului sau prin imunodifuzie; modelul de producere a anticorpilor este complex, iar rezultatele necesită o interpretare de specialitate. Antigenul histoplasmatic poate fi detectabil în sânge sau urină. Cultura este definitivă, dar lentă (până la 12 săptămâni). Histopatologia poate prezenta drojdii intracelulare caracteristice. Diagnosticul infecției subcutanate sau osoase se face în principal prin examen histopatologic și/sau cultură.

management

Boala pulmonară ușoară nu necesită tratament. Cu toate acestea, dacă este prelungită, poate fi tratată cu itraconazol. Boala pulmonară mai severă este tratată cu o formulare de amfotericină B timp de 2 săptămâni, urmată de itraconazol timp de 12 săptămâni, cu metilprednisolon adăugat în primele 2 săptămâni de terapie dacă există hipoxie sau SDRA. Histoplasmoza pulmonară cronică este tratată cu itraconazol (prescris ca soluție orală) timp de 12-24 de luni și histoplasmoza diseminată cu o formulare de amfotericină B urmată de itraconazol. Formulările lipidice ale amfotericinei B sunt preferate, dar utilizarea lor este condiționată de disponibilitate. Tratamentul ar trebui să fie ghidat de ghidurile actuale bazate pe dovezi (de ex

Ghid de practică al Societății de Boli Infecțioase din America: www.idsociety.org). În infecțiile subcutanate și osoase, modelele de remisie și recădere sunt mai frecvente decât vindecarea. O leziune osoasă unică poate necesita doar tratament chirurgical local.

Coccidioidomicoza

Aceasta este o micoză sistemică primară cauzată de ciupercile dimorfe Coccidioides immitis și C. posadasii, găsite în sud-vestul SUA și America Centrală și de Sud. Boala se dobândește prin inhalarea conidiilor (artrospori). În 60% din cazuri este asimptomatică, dar în rest afectează plămânii, ganglionii limfatici și pielea. Rareori (în aproximativ 0,5%), se poate răspândi hematogen la oase, glandele suprarenale, meninge și alte organe.

Coccidioidomicoza pulmonară are două forme: primară și progresivă. Dacă este simptomatică, coccidioidomicoza primară se prezintă cu tuse, febră, dureri în piept, dispnee și (de obicei) artrită și o erupție cutanată (eritem multiform). Boala progresivă prezintă tulburări sistemice (de exemplu, febră, scădere în greutate, anorexie) și caracteristici ale pneumoniei lobare și poate să semene cu tuberculoza.

Meningita coccidioide (care poate fi asociată cu eozinofilele LCR) este cea mai gravă manifestare a bolii; este fatal dacă nu este tratat și necesită terapie supresoare pe tot parcursul vieții cu azoli antifungici.

Investigatii si management

Diagnosticul se face prin detectarea directă (examinarea histopatologică a țesutului infectat), cultura de țesut sau fluide infectate sau detectarea anticorpilor. IgM poate fi detectată după 1-3 săptămâni de boală prin teste de precipitare. IgG apare mai tarziu si este detectata cu testul de fixare a complementului. Modificarea titrului de IgG poate fi utilizată pentru a monitoriza progresul clinic.

Tratamentul depinde de manifestările specifice ale bolii și variază de la reevaluarea clinică regulată fără terapie antifungică (în boală pulmonară ușoară, cavitară asimptomatică sau boală unică nodulară) până la tratamentul în doze mari cu un azol antifungic, care poate fi continuat pe termen nelimitat (de exemplu, în meningită). Amfotericina B este utilizată în pneumonia difuză, boala diseminată și, intratecal, în meningită. Posaconazolul a fost utilizat cu succes în bolile refractare.

Paracoccidioidomicoza

Aceasta este o micoză sistemică primară cauzată de inhalarea ciupercii dimorfe Paracoccidioides brasiliensis, care este limitată la America de Sud. Boala afectează plămânii, mucoasele (ulcerație distructivă dureroasă în 50% din cazuri), pielea, ganglionii limfatici și glandele suprarenale (hipoadrenalism). Diagnosticul se face prin microscopie și cultura leziunilor și detectarea anticorpilor. Soluția orală de itraconazol (200 mg/zi) a demonstrat o eficacitate de 98% și este în prezent tratamentul de elecție (durata medie 6 luni). Au fost de asemenea utilizate ketoconazol, fluconazol și voriconazol, precum și cure lungi (2-3 ani) de

sulfonamide. Amfotericina B poate fi utilizată în bolile severe sau refractare, urmată de un azol sau sulfonamidă.

Blastomicoza

Blastomyces dermatitidis este o ciupercă dimorfă endemică în părți restrânse ale Americii de Nord, în principal în jurul râurilor Mississippi și Ohio. Foarte ocazional, este raportat din Africa. Boala se prezintă de obicei ca o pneumonie cronică asemănătoare cu tuberculoza pulmonară. Oasele, pielea și tractul genito-urinar pot fi, de asemenea, afectate. Diagnosticul se face prin cultura organismului sau prin identificarea formei caracteristice de drojdie într-un specimen clinic. Detectarea anticorpilor este rareori de ajutor. Tratamentul este cu amfotericină B (boală gravă) sau itraconazol.

Informații suplimentare și mulțumiri

Site-uri web

www.britishinfection.org Societatea Britanică de Infecție. Sursă de informații generale despre bolile transmisibile.

www.cdc.gov Centrele pentru Controlul Bolilor, SUA. Sursă de informații generale despre bolile infecțioase.

www.fitfortravel.nhs.uk Site scoțian cu informații prețioase pentru călători.

www.hpa.org.uk Agenția pentru Protecția Sănătății. Informații despre bolile infecțioase din Marea Britanie.

www.idsociety.org Societatea de Boli Infecțioase din America. Sursa de informații generale referitoare la bolile infecțioase și a ghidurilor de practică autorizate.

www.who.int Organizația Mondială a Sănătății. Legături neprețuite despre medicina de călătorie cu actualizări despre focarele de infecții, modelele de rezistență în schimbare și cerințele de vaccinare.

Mulțumiri de cifre

Fig. 13.12 Reproducere din Halstead SB. Dengue. Medicină 1997; 25:1 și Luna TP Febra galbenă. Medicină 1997; 25:1. Drepturi de autor Elsevier și Dr TP Monath.

Fig. 13.23 Reproducere cu permisiunea OMS.

Fig. 13.27 Pe baza Bryceson ADM, Pfaltzgraff RE. Lepră. a 3-a edn. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1990; drepturi de autor Elsevier.

Fig. 13.35 Simarro PP, Diarra A, Ruiz Postigo JA, et al. Programul de control și supraveghere a tripanosomiazei umane africane al Organizației Mondiale a Sănătății 2000-2009: calea de urmat. PLoS Negl Trop Dis 2011; 5(2): e1007. doi 10.1371/journal.pntd.0001007.

Figurile 13.39 și 13.45A Knight R. Boala parazitară la om. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1982; drepturi de autor Elsevier.

Fig. 13.42A Sundar S, Kumar K, Chakravarty J, et al. Tratamentul leishmaniozei dermice indiene post-kala-azar care nu răspunde la antimoniu cu miltefozină orală. Trans R Soc Trop Med Hyg 2006; 100(7):698-700.

Fig. 13.47 Giboni LM. Ghid SEM pentru morfologia paraziților nematozi ai vertebratelor. Farnham Royal, Slough: Commonwealth Agricultural Bureau International; 1986.

Fig. 13.53 Cook GC, ed. bolile tropicale ale lui Manson. a 20-a edn. Londra: WB Saunders; 1995; drepturi de autor Elsevier.

G. Maartens

Infecția HIV și SIDA

14

EXAMENUL CLINIC ÎN BOALA HIV

Candidoza orofaringiană A

Leucoplazia păroasă orală J

Herpes simplex Ulcere aftoase Sarcomul lui Kaposi

Erupție pruriginoasă papulară

Herpes zoster Dermatita seboreica

^^Gât

Mărirea ganglionilor limfatici

Tuberculoză

Limfom

Sarcomul Kaposi Limfadenopatie generalizată persistentă Parotidomegalie

^^Ochii

Retină

Toxoplasmoza

Retinopatie HIV Necroză retiniană externă progresivă

O retinită cu citomegalovirus

Sistemul nervos central

Funcție mentală superioară Demență HIV Leucoencefalopatie multifocală progresivă

Semne focale Toxoplasmoza Limfom primar al SNC

Rigiditatea gâtului Meningită criptococică Meningită tuberculoasă r Meningită pneumococică

0 Piept

Plămâni Revărsat pleural

Tuberculoză Sarcom Kaposi Parapneumonic

condiloame

Herpes simplex

r Ulcere

Qbegs

Examenul nervilor periferici Parapareză spastică Neuropatie periferică

Examenul clinic în boala HIV

Clasificări ale stadiilor clinice HIV

Etapa 2

Pierdere în greutate moderată inexplicabilă (< 10% din greutatea corporală) Infecții recurente ale căilor respiratorii superioare Herpes zoster Cheilită unghiulară Ulcerație orală recurentă Erupții pruriginoase papulare Dermatită seboreică Infecții fungice ale unghiilor

Etapa 3

Pierdere în greutate severă inexplicabilă (> 10% din greutatea corporală)

Diaree cronică inexplicabilă > 1 lună

Febră persistentă inexplicabilă (> 37,5°C timp de > 1 lună) Candidoză orală persistentă Leucoplazie orală păroasă Tuberculoză pulmonară Infecții bacteriene severe Stomatită acută necrozantă ulcerativă, gingivita sau parodontită Anemie inexplicabilă (< 80 g/L (80 g/dL) < 0 g/dL) (90 g/dL) și/sau trombocitopenie cronică (< 50 x 109/l)

Etapa 4 **Categoria C**

Candidoza esofagului, traheei, bronhiilor sau plămânilor

Carcinom de col uterin - invaziv Criptococoză - extrapulmonară Criptosporidioză, cronică (> 1 lună) Boală citomegalovirus (în afara ficatului, splinei și ganglionilor) Herpes simplex cronic (> 1 lună) ulcere sau encefalopatie viscerală HIV Sindrom de epuizare HIV, izosporia cronică (>1 lună)

Limfom (cerebral sau cu celule B non-Hodgkin)

Infecție micobacteriană, netuberculoasă, extrapulmonară sau diseminată Micoză - endemică diseminată (coccidiodomicoză sau histoplasmoză) Pneumonie cu Pneumocystis Pneumonie, bacteriană recurentă

Leucoencefalopatie multifocală progresivă

Toxoplasmoza - cerebrala

Tuberculoză - extrapulmonară (CDC include pulmonară)

Septicemie, recurentă (inclusiv Salmonella non-tifoidală) (CDC include numai Salmonella) Nefropatie simptomatică asociată HIV Cardiomiopatie simptomatică asociată HIV* Leishmanioză, diseminată atipică*

EPIDEMIOLOGIE

Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) a fost recunoscut pentru prima dată în 1981, deși cel mai timpuriu caz documentat de infecție cu HIV a fost urmărit la o probă de sânge din Republica Democratică Congo în 1959. SIDA este cauzată de virusul imunodeficienței umane (HIV), care afectează progresiv imunitatea celulară. Originea HIV este o infecție zoonotică cu virusuri de imunodeficiență simiană (SIV) de la primate africane, probabil infectând mai întâi vânătorii locali. SIV nu provoacă boli la gazdele lor naturale primate. HIV-1 a fost transmis de la cimpanzei și HIV-2 de la maimuțele mangabey cu funingine. HIV-1 este cauza pandemiei HIV la nivel mondial, în timp ce HIV-2, care provoacă o boală similară cu HIV-1, dar progresează mai lent și este mai puțin transmisibil, este limitat în principal la Africa de Vest. S-a estimat din ratele de mutație ale SIV și HIV că atât HIV-1, cât și HIV-2 au infectat pentru prima dată oamenii cu aproximativ 100 de ani în urmă.

Există trei grupuri de HIV-1 reprezentând trei evenimente separate de transmitere de la cimpanzei: M („major”, distribuție la nivel mondial), O („outlier”) și N („non-major și non-outlier”). Grupurile O și N sunt limitate la Africa de Vest. Grupul M constă din nouă subtipuri: AD, FH, J și K (subtipurile E și I s-au dovedit ulterior a fi recombinante ale altor subtipuri). La nivel global, subtipul C (Africa și India) reprezintă jumătate din tulpini și pare a fi transmis mai ușor. Subtipul B predomină în Europa de Vest, Americi și Australia. În Europa, prevalența subtipurilor non-B este în creștere din cauza migranților (predominant din Africa). Subtipurile A și D sunt asociate cu o progresie mai lentă și, respectiv, mai rapidă a bolii.

Epidemii globale și modele regionale

În 2011 s-a estimat că erau 34,2 milioane de persoane care trăiau cu HIV/SIDA, 2,5 milioane de noi infecții și 1,7 milioane de decese (Fig. 14.1). La nivel global, noile infecții au scăzut cu 20% în ultimii 10 ani. Nu toate regiunile au înregistrat reduceri ale noilor infecții, iar

modurile dominante de transmitere variază, de asemenea, la nivel regional (caseta 14.1). Extinderea accesului la terapia antiretrovială combinată (TAR) a dus la o scădere cu 24% a deceselor legate de SIDA la nivel mondial, de la vârful din 2005. Speranța de viață îmbunătățită la ART a dus la o creștere a numărului de persoane care trăiesc cu HIV. În ciuda acestor date epidemiologice încurajatoare, HIV rămâne o cauză importantă de deces la nivel global și a provocat peste 30 de milioane de decese de la începutul epidemiei. HIV a avut un efect devastator în Africa subsahariană, în special în Africa de Sud, unde speranța medie de viață a populației generale a scăzut sub 40 de ani.

Moduri de transmisie

HIV se transmite prin contact sexual, prin expunere la sânge (de exemplu, consumul de droguri injectabile, expunerea profesională în

■

14.1 Incidența și transmiterea HIV la nivel regional, 2001-2011

lucrătorilor din domeniul sănătății) și produse din sânge, sau sugarilor mamelor infectate cu HIV (care pot fi infectați in utero, perinatal sau prin alăptare). La nivel mondial, calea majoră de transmitere este heterosexuală. Riscul de a contracta HIV după expunerea la lichidul corporal infectat depinde de integritatea locului expus, de tipul și volumul lichidului și de nivelul de viremie la persoana sursă. Riscul aproximativ de transmitere după expunere este prezentat în Caseta 14.2. Factorii care cresc riscul de transmitere sunt enumerați în Caseta 14.3.

O proporție mare de pacienți cu hemofilie din țările cu venituri mari fuseseră infectați prin produse din sânge contaminate până la momentul adoptării screening-ului de anticorpi HIV în 1985. Screeningul de rutină a sângelui și a produselor din sânge pentru infecția cu HIV folosind

Comun pentru toate categoriile de transmisie

14.3 Factori care cresc riscul de transmitere a HIV

testele de anticorpi și antigen (sau reacția în lanț a polimerazei, PCR) au eliminat practic acest lucru ca mod de transmitere. Cu toate acestea, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează că, din cauza lipsei unor facilități de screening adecvate în țările cu resurse sărace, 5-10% din transfuziile de sânge la nivel global sunt cu sânge infectat cu HIV.

VIROLOGIE ȘI IMUNOLOGIE

HIV este un retrovirus încapsulat cu acid ribonucleic (ARN) din familia lentivirusurilor. După expunerea mucoasei, HIV este transportat la ganglionii limfatici prin intermediul

celulelor dendritice, unde se stabilește infecția. Aceasta este urmată de viremie și diseminare la organele limfoide, care sunt principalele locuri de replicare virală.

Fiecare virion matur are o membrană lipidică căptușită de o proteină matrice care este împânzită cu glicoproteine (gp) 120 și gp41. Miezul proteic în formă de con interior (p24) găzduiește două copii ale genomului ARN monocatenar și enzime virale. Genomul HIV constă din trei gene retrovirale caracteristice - gag (codifică o poliproteină care este procesată în proteine structurale, inclusiv p24), pol (codifică enzimele transcriptază inversă, integrază și protează) și env (codifică proteinele de înveliș gp120 și gp41) - precum și șase gene reglatoare (vif, vpuv, nefr, tat și repuv).

HIV poate infecta numai celulele care poartă receptorul CD4; acestea sunt limfocite T-helper, monocite-macrofage, celule dendritice și celule microgliale din sistemul nervos central (SNC). Intrarea în celulă începe cu legarea gp120 la receptorul CD4 (etapa 1, Fig. 14.2), ceea ce are ca rezultat o schimbare conformațională a gp120 care permite legarea la unul dintre cei doi co-receptori de chemokine (CXCR4 sau CCR5: stadiul 2). Co-receptorul de chemokină CCR5 este utilizat în timpul infecției inițiale, dar mai târziu virusul se poate adapta pentru a utiliza CXCR4. Indivizii care sunt homozigoți pentru mutația CCR5 delta 32 nu exprimă CCR5 pe celulele CD4 și sunt imune la infecția cu HIV. Legarea receptorului de chemokine este urmată de fuziunea membranei și intrarea celulară care implică gp41 (etapa 3). După ce a pătruns în celulă și dez-acoperit, o copie a acidului dezoxiribonucleic (ADN) este transcrisă din genomul ARN de către enzima transcriptază inversă (RT) (etapa 4) care este transportată de virionul infectant. Transcripția inversă este un proces predispus la erori și apar mutații multiple odată cu replicarea continuă, ceea ce are ca rezultat o eterogenitate genetică virală considerabilă. ADN-ul viral este transportat în nucleu și integrat în genomul celulei gazdă de către enzima integrază (etapa 5). Virusul integrat este cunoscut sub numele de ADN proviral și persistă pe tot parcursul vieții celulei. Celulele infectate cu ADN-ul HIV provial produc noi virioni numai dacă sunt supuși activării celulare, ducând la transcrierea copiilor de ARN mesager viral (ARNm) (etapa 6), care sunt apoi traduse în lanțuri de peptide virale (etapa 7). Poliproteinele precursoare sunt apoi scindate de enzima protează virală pentru a forma noi proteine structurale virale și enzime (etapa 8). Acestea migrează apoi la suprafața celulei și sunt asamblate folosind aparatul celular gazdă pentru a produce particule virale infecțioase, care înmuguresc de la suprafața celulei, încorporând membrana celulei gazdă în învelișul viral (etapa 9). Virionul matur infectează apoi alte celule CD4 și procesul se repetă. Limfocitele CD4 care se replica HIV au un foarte scurt

timp de supraviețuire de aproximativ 1 zi. S-a estimat că la persoanele asimptomatice infectate cu HIV sunt produși peste 1010 virioni și 109 limfocite CD4 sunt distruse în fiecare zi.

Un mic procent de limfocite T-helper intră într-o fază latentă post-integrare. Celulele infectate latent sunt importante ca locații sanctuare ale medicamentelor antiretrovirale,

care acționează doar asupra virusului care se replic. Actualul TAR nu poate eradica infecția cu HIV din cauza persistenței ADN-ului proviral în celulele CD4 latente cu viață lungă. Noi strategii de eradicare a HIV sunt concepute pentru a viza celulele infectate latent.

Răspunsul imun al gazdei la infecția cu HIV este atât umoral, cu dezvoltarea de anticorpi la o gamă largă de antigeni, cât și celular, cu o expansiune dramatică a limfocitelor T citotoxice CD8 specifice HIV, rezultând o limfocitoză CD8 și inversarea raportului obișnuit CD4:CD8. Limfocitele T citotoxice CD8 ucid celulele CD4 activate care se reproduc HIV, dar nu celulele CD4 infectate latent. HIV se sustrage de la distrugere în ciuda acestui răspuns imun viguros, în parte, deoarece regiunile extrem de conservate ale gp120 și gp41 care sunt necesare pentru atașarea și intrarea virale sunt acoperite de bucle de proteine foarte variabile care se schimbă în timp ca urmare a mutațiilor selectate de răspunsul imun. Vârful inițial al viremiei în infecția primară se stabilește într-o fază de platou de viremie cronică persistentă. Cu timpul, există o uzură treptată a populației de limfocite T-helper și, deoarece aceste celule sunt esențiale în orchestrarea răspunsului imun, pacientul devine susceptibil la boli oportuniste. Infecțiile oportuniste predominante la persoanele infectate cu HIV sunt consecințele imunității afectate mai degrabă mediată de celule decât de anticorpi (de exemplu, micobacterii, herpesvirusuri). Cu toate acestea, există, de asemenea, un defect al limfocitelor B cu producția de anticorpi afectată la noi antigene și producția de anticorpi dereglată cu o creștere policlonală a gammaglobulinelor, ceea ce duce la un risc crescut de infecție cu bacterii încapsulate, în special Streptococcus pneumoniae.

DIAGNOSTIC ȘI INVESTIGAȚII

Diagnosticarea infecției cu HIV

La nivel global, tendința este către testarea universală HIV, mai degrabă decât testarea pacienților cu risc ridicat sau doar a celor cu manifestări ale infecției cu HIV. Cu toate acestea, în Marea Britanie, testarea este încă vizată (caseta 14.4). HIV este diagnosticat prin detectarea anticorpilor gazdei, fie prin utilizarea unor teste rapide la punctul de îngrijire, fie în laborator, unde se efectuează de obicei teste imunosorbente legate de enzime (ELISA). Majoritatea testelor detectează anticorpi atât la HIV-1, cât și la HIV-2. Un test de anticorpi pozitiv din două teste imunologice diferite este suficient pentru a confirma infecția. Testele Western blot pot fi, de asemenea, utilizate pentru a confirma infecția, dar sunt costisitoare

Medicină genito-urinară sau clinici de sănătate sexuală

Servicii prenatale

Întreruperea serviciilor de sarcină

Programe de dependență de droguri

Servicii pentru cei cu hepatită B, hepatită C, tuberculoză și limfom

Pacienții au oferit și recomandat testarea în mod obișnuit

Toţi cei care se prezintă cu o posibilă infecţie primară cu HIV sau la care HIV intră în diagnostic diferenţial

Toate cu ITS

Toţi partenerii sexuali ai unei persoane HIV pozitive

Toate persoanele MSM și contactele sexuale feminine ale MSM

Toate cu antecedente de consum de droguri injectabile

Toate dintr-o țară cu prevalență ridicată a HIV

Toţi cei care raportează contact sexual în străinătate sau în Regatul Unit cu persoane dintr-o țară cu prevalență ridicată a HIV (> 1%)

Setări în care ar trebui luată în considerare testarea, în zonele în care prevalența HIV în populația locală este > 2 din 1000 de populație

Toate se înregistrează la un cabinet general

Toate internarile medicale generale

Grupuri în care testarea este efectuată în mod obișnuit

Donatori de sânge

Pacienții dializați

Donatori și primitori de transplant de organe

Discutați despre transmiterea și necesitatea modificării comportamentului

Recomandați al doilea test la 3 luni după ultima expunere

Rezultatul testului pozitiv

Explicați semnificația rezultatului

Organizați urmărirea medicală

Evaluează strategia de coping

Subliniați importanța dezvăluirii

Explicați valoarea terapiei antiretrovirale

Furnizați informații scrise și resurse utile pe Internet

Discutați problemele de confidențialitate

Organizați suport emoțional și practic (furnizați nume/ numere de telefon)

Facilitează notificarea partenerilor sexuali

Investigații de bază

Număr de CD4

Încărcătura virală

Antigenul de suprafață al hepatitei B

Anticorpi împotriva hepatitei C (utilizatori de droguri injectabile)

Testele funcției hepatice

Hemoleucograma completă

Analiza urinei și creatininei serice

Conștientizați importanța păstrării confidențialității

Identificați persoana căreia i-ar putea fi dezvăluit rezultatul pozitiv

Evaluează strategia de coping

Explicați procedura de testare

Obține consimțământul informat

și uneori dau rezultate nedeterminate. Testele de screening includ adesea un test pentru antigenul p24 în plus față de anticorpi, pentru a detecta pacienții cu infecție primară înainte de apariția răspunsului anticorpului. Testele de amplificare a acidului nucleic (de obicei PCR) pentru a detecta HIV-ARN sunt folosite pentru a diagnostica infecțiile la sugarii mamelor infectate cu HIV, care poartă anticorpi materni împotriva HIV timp de până la 15 luni, indiferent dacă sunt infectați, și pentru a diagnostica infecția primară înainte de a se dezvolta anticorpii. (PCR este mai sensibilă decât detectarea antigenului p24, dar p24 este disponibil pe scară largă.)

Scopul testării HIV nu este doar identificarea persoanelor infectate, ci și educarea oamenilor despre prevenirea și transmiterea virusului. Consilierea este esențială atât înainte de testarea HIV, cât și după obținerea rezultatului (Casele 14.5 și 14.6). Există avantaje majore în utilizarea testelor HIV rapide la punctul de îngrijire, deoarece consilierea pre și post-test poate fi făcută la aceeași vizită. Consilierea trebuie să fie oferită întotdeauna în limba de acasă a clientului.

La evaluarea medicală inițială trebuie efectuate o serie de investigații inițiale (caseta 14.7). Amploarea acestor investigații va depinde de resursele disponibile.

Încărcare virală și număr de CD4

numără CD4

Numărul de limfocite CD4 este determinat de obicei prin citometrie în flux, dar s-au dezvoltat metode mai ieftine pentru țările cu venituri mici. Numărul de CD4 este cel mai util indicator de laborator clinic al gradului de suprimare imună și este utilizat, împreună cu stadializarea clinică, în deciziile de începere a TARV și profilaxia împotriva infecțiilor oportuniste, precum și în diagnosticul diferențial al problemelor clinice.

Numărul de CD4 variază cu până la 20% de la o zi la alta și este, de asemenea, redus temporar de infecțiile intercurente. Datorită acestei variabilitati, deciziile terapeutice majore nu trebuie luate pe baza unui singur număr. Acest lucru este deosebit de important atunci când TAR este inițiată la pacienții care nu îndeplinesc criteriile clinice pentru a începe TAR. Procentul de limfocite care sunt CD4+, mai degrabă decât numărul absolut, este utilizat în mod obișnuit în pediatrie, deoarece numărul normal de CD4 la sugari și copiii mici este mult mai mare. La adulți, procentul de CD4 este ocazional util atunci când se evaluează reduceri semnificative ale numărului de CD4 al unui individ, care pot fi asociate cu limfopenia tranzitorie din cauza infecției intercurente sau a sarcinii. În acest caz, procentul CD4 va rămâne neschimbat.

Numărul normal de CD4 este > 500 celule/mm3. Rata de scădere a numărului de CD4 este foarte variabilă. Persoanele cu un număr de CD4 între 200 și 500 de celule/mm3 au un risc scăzut de a dezvolta infecții oportuniste majore. Morbiditatea cauzată de dermatoze inflamatorii, herpes zoster, candidoză orală, tuberculoză, pneumonie bacteriană și tulburări imunitare legate de HIV (de exemplu, trombocitopenie imună) devine din ce în ce mai frecventă pe măsură ce numărul de CD4 scade. Odată ce numărul este sub 200 de celule/mm3, există o suprimare imună severă și un risc ridicat de afecțiuni care definesc SIDA. Este important de menționat că pacienții pot fi asimptomatici în ciuda numărului foarte scăzut de CD4 și că bolile oportuniste majore prezintă ocazional un număr mare de CD4.

Numărarea CD4 trebuie efectuată la fiecare 3-6 luni la pacienții care nu sunt încă eligibili pentru TAR și se face de obicei la intervale similare la pacienții aflați în TAR, împreună cu măsurarea încărcăturii virale.

Încărcătura virală

Nivelul viremiei este măsurat prin PCR cantitativă a ARN-ului HIV, cunoscută sub numele de încărcătură virală. Determinarea încărcăturii virale este importantă pentru monitorizarea răspunsurilor la TAR (p. 407) și are, de asemenea, o anumită valoare de prognostic înainte de a începe TAR. Cu toate acestea, multe țări cu venituri mici nu își pot permite măsurători ale încărcăturii virale. Persoanele cu încărcături virale mari (de exemplu > 100 000 de copii/ml) întâmpină scăderi mai rapide ale numărului de CD4, în timp ce cei cu încărcături virale scăzute (< 1000 de copii/ml) au de obicei o scădere lentă sau chiar deloc a numărului de CD4. Nu are rost în măsurători repetate ale încărcăturii virale înainte de începerea TAR, deoarece încărcăturile virale rămân la un platou relativ stabil după infecția primară (Fig. 14.3).

Creșteri tranzitorii ale încărcăturii virale apar în cazul infecțiilor și imunizărilor intercurente, așa că testul trebuie făcut la cel puțin 2 săptămâni după aceea. Rezultatele încărcăturii virale variază din cauza variabilității testului și a fluctuațiilor la nivelul pacienților. Numai modificările încărcăturii virale mai mari de 0,5 log10 copii/ml sunt considerate semnificative clinic. Același producător de teste de laborator și de încărcare virală ar trebui utilizat pentru testele de urmărire la pacienți individuali, dacă este posibil.

ISTORIA NATURALĂ ȘI STANALIZAREA HIV

Stadializarea clinică a pacienților trebuie făcută la examenul medical inițial, deoarece oferă informații de prognostic și este un criteriu cheie pentru inițierea TARV și profilaxia împotriva infecțiilor oportuniste. Două sisteme de stadializare clinică sunt utilizate la nivel internațional (p. 389). În ambele sisteme, pacienții sunt stadializați în funcție de cea mai severă manifestare și nu își îmbunătățesc clasificarea. De exemplu, un pacient care este asimptomatic în urma unei boli oportuniste majore (SIDA) rămâne în stadiul 4 sau în categoria C a sistemelor OMS și, respectiv, CDC și nu revine niciodată la stadiile anterioare. În cele din urmă, pacienții nu progresează întotdeauna în mod constant prin toate etapele și pot prezenta SIDA, care au fost anterior asimptomatici.

Infecție primară

Infecția primară este simptomatică în mai mult de 50% din cazuri, dar diagnosticul este adesea omis. Perioada de incubație este de obicei de 2-4 săptămâni după expunere. Durata simptomelor este variabilă, dar rareori este mai mare de 2 săptămâni. Manifestările clinice (caseta 14.8) seamănă cu o boală de tip febră glandulară, dar prezența erupțiilor cutanate maculo-papulare sau a ulcerației mucoasei sugerează mai mult infecția primară cu HIV decât alte cauze virale ale febrei glandulare (p. 320). În mononucleoza infecțioasă datorată

altor virusuri, erupțiile cutanate apar în general numai dacă se administrează aminopeniciline. Limfocitoza atipică apare mai rar decât în infecția cu virusul Epstein-Barr (EBV). Limfopenia tranzitorie, inclusiv limfocitele CD4, este întâlnită în majoritatea cazurilor (vezi Fig. 14.3), ceea ce poate duce la infecții oportuniste, în special candidoza orofaringiană. Rareori pot apărea infecții oportuniste majore, cum ar fi pneumonia cu Pneumocystis jirovecii (PJP). Trombocitopenia și creșterea moderată a enzimelor hepatice sunt frecvent prezente. Diagnosticul diferențial al HIV primar include EBV acută, infecția cu citomegalovirus primar (CMV), rubeola, toxoplasmoza primară și sifilisul secundar.

PjL 14.8 Caracteristicile clinice ale infecției primare

Diaree

Durere de cap

Ulcerații bucale și genitale

Meningo-encefalita

Paralizia lui Bell

Diagnosticul precoce se face prin detectarea HIV-ARN pe PCR sau antigenemia p24. Apariția anticorpilor specifici anti-HIV în ser (seroconversie) apare la 2-12 săptămâni după apariția simptomelor. Perioada fereastră în care testele de anticorpi pot fi fals negative este prelungită atunci când a fost utilizată profilaxia post-expunere.

Infecție asimptomatică

O perioadă prelungită de latență clinică urmează infecției primare, timp în care indivizii infectați sunt asimptomatici. Limfadenopatia generalizată persistentă cu ganglioni de obicei < 2 cm diametru este o constatare frecventă. În cele din urmă, ganglionii limfatici regresează, cu distrugerea arhitecturii ganglionare pe măsură ce boala avansează.

Viremia atinge vârfuri în timpul infecției primare și apoi scade pe măsură ce se dezvoltă răspunsul imun, pentru a ajunge la un platou aproximativ 3 luni mai târziu. Nivelul de viremie postseroconversie este un predictor al ratei de scădere a numărului de CD4, care este foarte variabilă și explicată parțial de factorii genetici care afectează răspunsul imun. Timpul mediu de la infecție până la dezvoltarea SIDA la adulți este de aproximativ 9 ani (vezi Fig. 14.3). O mică parte din persoanele infectate cu HIV netratate sunt neprogresori pe termen lung, cu un număr de CD4 în intervalul de referință timp de 10 ani sau mai mult. Unii care nu progresează pe termen lung au încărcături virale nedetectabile și sunt cunoscuți ca „controlori de elită”.

Tulburări minore asociate HIV

O gamă largă de tulburări care indică o oarecare afectare a imunității celulare apar la majoritatea pacienților înainte de a dezvolta SIDA (CDC categoria B sau stadiile 2 și 3 ale OMS). Examinarea atentă a gurii este importantă atunci când pacienții sunt urmăriți, deoarece candidoza orală și leucoplazia orală păroasă sunt afecțiuni comune și importante care necesită inițierea tratamentului antiretroviral și profilaxia împotriva infecțiilor oportuniste, indiferent de numărul de CD4.

Sindromul imunodeficienței dobândite

SIDA este definită prin dezvoltarea unor infecții oportuniste specificate, cancere și manifestări severe ale HIV însuși (p. 389). Categoria C CDC este cea mai utilizată definiție a SIDA. OMS și-a actualizat clasificarea mai recent și a adăugat câteva condiții cu prognostic similar bolii în stadiul 4. Caseta 14.9 subliniază corelația dintre numărul de CD4 și bolile legate de HIV.

PREZENTAREA PROBLEME ÎN INFECȚIA HIV

HIV în sine este asociat cu o mare varietate de manifestări clinice, iar bolile oportuniste adaugă multe

Mai mult. Toate sistemele corpului pot fi afectate de HIV. Numărul de CD4 este util în diagnosticul diferențial (vezi Caseta 14.9): bolile oportuniste care se pot prezenta la un număr mai mare de CD4 devin din ce în ce mai frecvente pe măsură ce numărul de CD4 scade, astfel încât numărul de CD4 ajută la excluderea anumitor tulburări. De exemplu, la un pacient cu un infiltrat pulmonar și un număr de CD4 de 350 celule/mm3, tuberculoza pulmonară este un diagnostic probabil și infecția cu Pneumocystis este foarte puțin probabilă, dar dacă numărul de CD4 al pacientului este de 50 celule/mm3, atât Pneumocystis, cât și tuberculoza sunt probabile.

La nivel global, tuberculoza este cea mai frecventă cauză de morbiditate și mortalitate la pacienții infectați cu HIV. Tuberculoza trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial al majorității problemelor prezente la pacienții din comunitățile în care tuberculoza este frecventă.

Limfadenopatie

Limfadenopatia generalizată persistentă datorată HIV este descrisă mai sus sub infecția asimptomatică. Limfadenopatia se poate datora și afecțiunilor maligne (sarcomul Kaposi sau limfomului) sau infecțiilor, în special tuberculoza, care este o cauză extrem de frecventă în țările cu venituri mici și medii. Mărirea rapidă a unui ganglion, mărirea asimetrică sau limfadenopatia asociată cu simptome constituționale (chiar dacă ganglionii sunt simetrici) justifică investigații suplimentare. Ganglionii limfatici tuberculoși suferă adesea necroză cazeoasă extinsă, determinându-i să devină fluctuanți, iar clinicienii fără experiență efectuează adesea inadecvat incizia și drenajul. Limfomul se prezintă de obicei cu ganglioni mari care nu sunt fluctuanți. Aspirația ganglionilor limfatici cu ac (folosind un ac cu orificiu larg, cum ar fi 19G) trebuie efectuată pentru microscopie. O lamă ar trebui să fie uscată la

aer și trimisă pentru colorare pentru bacili acido-rezistenți, care are un randament de aproximativ 70% în tuberculoză. Cealaltă lamă trebuie fixată și trimisă pentru citologie. Dacă lichid cazeos este

aspirat, acesta trebuie trimis pentru cultură de micobacterie. Dacă aspirația cu ac este inutilă sau dacă se suspectează limfom sau sarcom Kaposi, trebuie efectuată o biopsie prin excizie.

Pierdere în greutate

Pierderea în greutate este o constatare foarte frecventă în infecția cu HIV avansată. Sindromul de epuizare HIV este o afecțiune care definește SIDA și este definită ca scădere în greutate de peste 10% din greutatea corporală, plus fie diaree cronică inexplicabilă (care durează > 1 lună) fie slăbiciune cronică și febră prelungită inexplicabilă (cu durată > 1 lună). Acesta este un diagnostic de excludere. Dacă pierderea în greutate este rapidă (mai mult de 1 kg pe lună), atunci devin mai probabile infecții oportuniste majore sau cancere. Condițiile orale dureroase și greața de la medicamente contribuie prin limitarea aportului. Depresia este foarte frecventă și poate provoca o pierdere semnificativă în greutate. Măsurarea proteinei C-reactive este utilă în evaluarea pierderii în greutate, deoarece aceasta este semnificativ crescută cu majoritatea bolilor oportuniste, dar nu și cu HIV în sine. Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) este crescută de infecția cu HIV și, prin urmare, nu este utilă. Prezența febrei sau a diareei este de ajutor în diagnosticul diferențial (Fig. 14.4).

Febră

Febra este o caracteristică de prezentare foarte comună. Cauzele frecvente ale febrei prelungite cu pierdere în greutate sunt enumerate în Figura 14.4. Bacteremia non-tifoidă Salmonella, care se prezintă frecvent cu febră în țările cu venituri mici, se prezintă fără diaree la aproximativ 50% dintre pacienți. Pirexia de origine necunoscută (PUO) în infecția cu HIV este definită ca o temperatură peste 38°C fără nicio cauză găsită după 4 săptămâni în ambulatoriu sau 3 zile în pacienți internați, iar investigațiile inițiale precum radiografiile toracice, analizele de urină și hemoculturile nu vor fi reușit să identifice cauza. HIV în sine se poate prezenta cu febră prelungită, dar acesta este un diagnostic de excludere, deoarece o cauză tratabilă va fi găsită la majoritatea pacienților. Ar trebui solicitată imagistica abdominală, de preferință prin tomografie computerizată (CT). Ganglionii abdominali (mai ales dacă sunt hipodensi în centru) sau microabcesele splenice sugerează puternic tuberculoza. Ar trebui efectuate hemoculturi micobacteriene (sau „litice”), care pot detecta și ciuperci. Aspiratul de măduvă osoasă și biopsia trepană sunt utile dacă hemoleucograma completă arată citopenii. Biopsia hepatică poate fi utilă dacă enzimele hepatice sunt crescute, dar este invazivă și rareori necesară. Pe toate biopsiile trebuie efectuate colorații și culturi micobacteriene și fungice. Radiografiile toracice trebuie repetate după aproximativ o săptămână, deoarece infiltratele micronodulare sau interstițiale ar putea să fi devenit evidente (vezi p. 401 pentru diagnosticul diferențial).

Tuberculoza este de departe cea mai frecventă cauză de PUO în ţările cu venituri mici și medii și, în aceste condiții, este justificată o încercare timpurie a terapiei empirice după ce culturile au fost trimise. În ţările cu venituri mari, infecția diseminată cu Mycobacterium avium complex (MAC) este o cauză importantă a PUO, adesea cu diaree și splenomegalie. Micoze endemice diseminate (histoplasmoză, coccidiodomicoză și peniciloză) prezente cu PUO, adesea cu erupții cutanate papulare. Biopsia cutanată pentru histologie și cultura fungică este adesea diagnostică.

Boala mucocutanată

Pielea și gura trebuie examinate cu atenție, deoarece manifestările mucocutanate sunt extrem de frecvente la HIV și multe afecțiuni importante din punct de vedere prognostic pot fi diagnosticate printr-o simplă inspecție. Diagnosticul diferențial al afecțiunilor dermatologice este simplificat prin clasificarea tulburărilor în funcție de tipul de leziune (Caseta 14.10). Unele boli dermatologice comune, în special psoriazisul, sunt exacerbate de HIV. Riscul de droguri

14.10 Diagnosticul diferențial al afecțiunilor cutanate în funcție de tipul de leziune

erupțiile cutanate este mult crescută la pacienții infectați cu HIV. Trebuie efectuată biopsie cutanată și trimisă pentru histologie și cultură pentru micobacterii și ciuperci la pacienții cu erupții cutanate neobișnuite sau dacă există simptome constituționale care coincid cu dezvoltarea erupției cutanate.

Dermatita seboreica

Dermatita seboreică este foarte frecventă la HIV. Severitatea crește odată cu scăderea numărului de CD4. Se prezintă ca pete roșii solzoase, de obicei în pliurile nazolabiale și în zonele păroase. Se crede că infecțiile fungice joacă un rol în patogeneza acestei afecțiuni. Răspunde bine la un antifungic topic combinat și steroizi. Șamponul cu sulfură de seleniu este util pentru implicarea scalpului.

Infecții cu herpes simplex

Recidivele infecției cu herpes simplex sunt foarte frecvente și afectează în primul rând zonele nazolabiale și anogenitale (Fig. 14.5). Pe măsură ce supresia imună se înrăutățește, ulcerele durează mai mult pentru a se vindeca și devin mai extinse. Ulcerele care persistă mai mult de 4 săptămâni sunt definitorii pentru SIDA. Diagnosticul este clinic, dar PCR-ul lichidului vezicular sau din tampoane ulceroase poate fi diagnostic cu prezentări

neobișnuite. Răspunsul la un curs de aciclovir sau un medicament înrudit este bun, dar recăderile sunt frecvente. Recidivele frecvente care persistă în ciuda TAR trebuie tratate cu aciclovir 400 mg de două ori pe zi timp de 6-12 luni.

Fig. 14.5 Herpes simplex mucocutanat sever. Ulcerele cronice anogenitale sau periorale sunt foarte frecvente în infecția cu HIV avansată.

Herpes zoster

Aceasta se prezintă de obicei cu o erupție veziculoasă patognomonică pe o bază eritematoasă în distribuție dermatomală (p. 318). Numărul mediu de CD4 la primul episod de zoster este de 350 celule/mm3. La pacienții cu boală avansată, erupția poate fi multidermatomală și pot apărea episoade recurente. Zosterul diseminat este rar. La pacienții infectați cu HIV, zosterul este în general mai extins, are o durată mai lungă și există un risc mai mare de a dezvolta nevralgie post-herpetică. Doze mari de aciclovir sau congeneri săi trebuie administrate pentru toate cazurile cu boală activă, indiferent de timpul de la debutul erupției cutanate. Nevralgia post-herpetică este dificil de gestionat. Adjuvanții analgezici, de exemplu amitriptilina și pregabalina, ar trebui să fie începute la toți pacienții cu durere prelungită. Capsaicina locală are o eficacitate modestă.

sarcomul lui Kaposi

Sarcomul Kaposi (KS) este o tumoare cu celule fusiforme de origine limfo-endotelială. Toate formele de KS se datorează herpesvirusului uman 8 cu transmitere sexuală, cunoscut și sub numele de herpesvirus asociat KS. KS apare în patru modele:

KS clasic: rar, indolent și limitat în mare parte la bărbații mediteraneeni sau evrei în vârstă

SK endemic: apare în Africa subsahariană, este mai agresiv, se prezintă la vârste mai fragede decât SK clasic și afectează mai mult bărbații decât femeile

KS la pacienții tratați cu medicamente imunosupresoare: de obicei primitorii de transplant, care suferă de boală diseminată

KS asociat SIDA.

În Africa, raportul bărbați:femei al SK asociat SIDA este mult mai scăzut decât se observă cu SK endemic, dar bărbații sunt încă mai afectați decât femeile, în ciuda faptului că seroprevalența herpesvirusului uman 8 este aceeași la ambele sexe.

SK asociat SIDA este întotdeauna o boală multicentrică. Leziunile mucocutanate precoce sunt maculare și pot fi dificil de diagnosticat. Ulterior, leziunile devin papulare sau nodulare și se pot ulcera. Leziunile KS au de obicei o culoare roșu-violet (Fig. 14.6 și p. 388), dar pot

deveni hiperpigmentate, în special la pacienții cu piele închisă. Pe măsură ce boala progresează, pielea

Fig. 14.6 Sarcomul Kaposi oral. O examinare completă este importantă pentru a detecta boala care poate afecta palatul, gingiile, robinetul sau limba.

leziunile devin mai numeroase si mai mari. Limfedemul este frecvent, deoarece vasele limfatice sunt infiltrate. De asemenea, KS se răspândește în mod obișnuit la ganglionii limfatici și visceral, în special la plămâni și tractul gastrointestinal. Boala viscerală apare ocazional în absența afectării mucocutanate. Pot apărea simptome B de febră, transpirații nocturne și pierdere în greutate.

KS poate răspunde la ART. Chimioterapia ar trebui rezervată pentru acei pacienți care nu reușesc să remiză pe TAR sau care se administrează împreună cu TAR dacă există caracteristici de prognostic slab, cum ar fi afectarea viscerală, edem, leziuni ulcerate și simptome B.

Angiomatoza bacilara

Angiomatoza bacilară este o infecție bacteriană cauzată de Bartonella henselae sau B. quintana. Leziunile cutanate variază de la leziuni roșu-violet superficiale solitare, asemănătoare cu sarcomul Kaposi sau granulomul piogen, până la noduli sau plăci subcutanate multiple. Leziunile sunt dureroase și pot sângera sau ulcera. Infecția se poate disemina cu febră, limfadenopatie și hepatosplenomegalie. Diagnosticul se face prin biopsia unei leziuni și colorarea cu argint Warthin-Starry, care dezvăluie agregate de bacili. Tratamentul cu doxiciclină sau azitromicină este eficient.

Erupție pruriginoasă papulară

Erupția pruriginoasă papulară („boala cu umflături roșii cu mâncărime") este o erupție cutanată simetrică intens, cu mâncărime, care afectează trunchiul și extremitățile. Se crede că se datorează unei reacții alergice la mușcăturile de insecte. În Africa subsahariană, este cea mai frecventă manifestare cutanată a HIV. Hiperpigmentarea postinflamatoare este frecventă. Steroizii topici, emolienții și antihistaminicele sunt utili, dar răspunsul este variabil. Măsurile de reducere a mușcăturilor de insecte sunt logice, dar dificil de implementat în mediile cu venituri mici.

Erupții cutanate de droguri

Se spune că hipersensibilitatea cutanată la medicamente apare de 100 de ori mai frecvent în infecția cu HIV. Cel mai frecvent tip este o erupție cutanată maculo-papulară eritematoasă, care poate fi solzoasă. Medicamentele cel mai frecvent asociate cu erupțiile cutanate sunt sulfonamidele și inhibitorii non-nucleozidici de revers transcriptază (INNTI - vezi mai jos).

Caracteristicile severe, care pun viața în pericol ale erupțiilor cutanate medicamentoase includ vezicule (atunci când aceasta afectează mai mult de 30% din suprafața suprafeței, este cunoscută sub numele de necroliză epidermică toxică), implicarea membranelor mucoase (sindromul Stevens-Johnson, pp. 1264 și 1302) sau implicarea sistemică cu febră sau organ, care este adesea întârziat. zile după apariția erupției cutanate). Deoarece sulfonamidele sunt importante în tratamentul și profilaxia infecțiilor oportuniste, reprovocarea sau desensibilizarea este adesea încercată la pacienții care au prezentat anterior erupții cutanate, cu condiția ca reacția să nu pună viața în pericol. Detalii despre erupțiile cutanate cauzate de ART sunt prezentate mai jos.

Condiții orale

Candidoza orofaringiană este foarte frecventă. Este aproape întotdeauna cauzată de C. albicans (p. 381), dar pot fi selectate alte specii de Candida rezistente la azoli dacă au existat cursuri repetate de medicamente azolice. Candidoza pseudomembranoasă este cea mai frecventă manifestare, cu pete albe pe mucoasa bucală (p. 388) care pot fi răzuite pentru a dezvălui o suprafață crudă roșie. Candidoza eritematoasă este mai greu de diagnosticat și se prezintă cu o mucoasă înroșită și o limbă netedă și strălucitoare. Cheilita unghiulară cauzată de Candida este o manifestare frecventă. Antifungicele topice sunt de obicei eficiente. Pastilele antifungice și violeta de gențiană sunt ambele mai eficiente decât soluțiile antifungice. Terapia sistemică cu azoli, de obicei fluconazol, trebuie administrată dacă terapia locală eșuează sau dacă există simptome esofagiene.

Leucoplazia păroasă orală (p. 388) apare ca plăci albe ondulate care curge vertical pe partea laterală a limbii și este practic patognomonică a bolii HIV. De obicei este asimptomatică și se datorează EBV. Dacă se administrează doze mari de aciclovir sau un medicament înrudit pentru infecțiile cu virusul varicela zoster, leziunile pot regresa temporar.

Ulcerele bucale sunt frecvente. Ulcerele orale herpetiforme apar în infecția primară. Herpesul simplex afectează de obicei zona nazolabială, dar poate provoca ulcere bucale. La începutul bolii, sunt frecvente ulcerele aftoase minore. În boala avansată, apar ulcere aftoase gigantice. Acestea distrug țesutul, sunt dureroase și trebuie diferențiate de herpes simplex și ulcerul CMV prin biopsie. Ei răspund la steroizi sistemici. Histoplasmoza (p. 385) este o cauză neobișnuită a ulcerelor bucale, de obicei asociată cu simptome constituționale. În cele din urmă, ulcere orale superficiale pot apărea ca parte a sindromului Stevens-Johnson, de obicei cauzate de sulfonamide sau INNRT.

KS implică adesea gura, în special palatul dur (vezi mai sus și Fig. 14.6). Leziunile bucale nodulare sunt asociate cu un prognostic mai prost.

Gingivita este foarte frecventă. O bună igienă orală și controalele dentare regulate sunt importante. Gingivita ulceroasă acută necrozantă și periostita (p. 388) pot duce la pierderea dinților; aceștia trebuie tratați cu o cură de metronidazol și trebuie făcută o trimitere stomatologică.

Tulburări ale unghiilor

Infecțiile fungice (onicomicoza, p. 1280) sunt foarte frecvente și implică adesea mai multe unghii. Decolorarea albastră a unghiilor este frecventă și poate fi cauzată de HIV sau de medicamentul antiretroviral zidovudină.

Boli gastrointestinale

Boli esofagiene

Candidoza esofagiană (Fig. 14.7) este cea mai frecventă cauză de durere la deglutiție (odinofagie), disfagie și regurgitare. Candidoza orală concomitentă este prezentă la aproximativ 70% dintre pacienți. Terapia sistemică cu azoli, de exemplu fluconazol 200 mg pe zi, timp de 14 zile, este de obicei curativă, dar recăderile sunt frecvente. Pacienții ale căror simptome esofagiene nu răspund la azoli trebuie investigați cu esofagoscopie. Ulcerația aftoasă majoră și ulcerul CMV sunt cauzele cele mai probabile și trebuie diferențiate prin biopsie. Ocazional, esofagita herpes simplex sau SK obstructiv este responsabilă.

Diaree

Diareea cronică este o problemă de prezentare foarte frecventă la pacienții cu HIV avansat, în special în zonele în care nu există acces la apă potabilă. Este o cauză majoră a risipei. Diagnosticul diferențial al diareei depinde dacă prezentarea este cu simptome ale intestinului gros sau subțire (vezi Fig. 14.4, p. 396). Prezentarea și etiologia diareei acute sunt similare cu cele la pacienții neinfectați cu HIV.

Diareea intestinului gros

Diareea acută cauzată de patogenii enterici bacterieni Campylobacter, Shigella și Salmonella apare mai frecvent decât la persoanele neinfectate cu HIV, iar boala este mai gravă. Bacteremia este mult mai frecventă, în special datorită Salmonelei non-tifoide. Diareea cauzată de Clostridium difficile trebuie luată în considerare dacă a existat o expunere anterioară la antibiotice, așa cum este adesea cazul la pacienții cu HIV simptomatic.

Colita CMV se prezintă cu simptome cronice ale intestinului gros și febră la pacienții cu un număr de CD4 sub 100 celule/mm3. La colonoscopie, sunt observate ulcere, care implică mai ales partea stângă a colonului. Biopsia ulcerelor arată corpuri de incluziune tipice „ochi de bufniță”.

Diareea intestinului subțire

Diareea cronică a intestinului subțire se poate datora enteropatiei HIV, dar acesta este un diagnostic de excludere. Se prezintă de obicei cu diaree apoasă cronică și emaciare fără febră. Infecția cu unul dintre cele trei organisme unicelulare este responsabilă pentru majoritatea cazurilor: criptosporidioza, microsporidioza și isosporiaza (Caseta 14.11). Toți trei sunt paraziți intracelulari care invadează enterocitele. Dacă diagnosticul nu este pus prin microscopie de scaun pe cel puțin două probe, trebuie efectuată o biopsie duodenală (Fig. 14.8). Microscopia electronică este esențială pentru speciarea microsporidiilor.

Aproximativ 40% dintre pacienții cu infecții MAC diseminate au diaree apoasă. Spre deosebire de criptosporidioza, microsporidioza si isosporiaza, febra este o caracteristica proeminenta a infectiei MAC. Tuberculoza intestinală implică de obicei zona ileocecală și se poate prezenta cu febră și diaree, dar diareea este rareori abundentă.

Boala hepatobiliara

Hepatită virală cronică

Coinfecția cu hepatita B și/sau C (VHB și VHC) este frecventă la persoanele infectate cu HIV, datorită factorilor de risc comun de transmitere. Istoria naturală atât a VHB, cât și a VHC este alterată de co-infecția HIV. În era ART, boala hepatică cronică cauzată de hepatita virală a apărut ca o cauză majoră de morbiditate și mortalitate. VHB și VHC sunt descrise în continuare la paginile 950 și 954.

Hepatita B

Infecția cu VHB este frecventă la mai multe grupuri de persoane cu risc de infecție cu HIV: rezidenți din țările cu venituri mici și medii, consumatori de droguri injectabile, hemofili și BSH. Co-infecția cu HIV crește viremia VHB, este asociată cu o creștere mai mică a transaminazelor (probabil din cauza suprimării imune) și crește riscul de fibroză hepatică și hepatom. Câteva INRT (lamivudină, emtricitabină și tenofovir) sunt, de asemenea, eficiente împotriva VHB. Starea VHB trebuie verificată la momentul inițial la toți pacienții infectați cu HIV. Tratamentul cu medicamente anti-VHB trebuie luat în considerare pentru toți pacienții care au replicare activă a VHB (AgHBe pozitiv sau ADN VHB > 2000 U/mL) și/sau dovezi de inflamație sau fibroză la biopsia hepatică. Acest lucru se realizează cel mai bine prin începerea unui regim ART care include tenofovir fie cu lamivudină, fie cu emtricitabină. Interferonul este rar utilizat, dar poate fi luat în considerare la pacienții cu un număr de CD4 peste 500 celule/mm3. O criză de hepatită poate fi asociată cu îmbunătățirea funcției imune după începerea tratamentului antiretroviral sau întreruperea tratamentului antiretroviral care au activitate anti-HBV. Există un risc crescut de hepatotoxicitate antiretrovială.

Hepatita C

Infecția cu VHC este extrem de frecventă la consumatorii de droguri injectabile și la hemofilii. Co-infecția cu HIV crește viremia VHC și crește riscul de fibroză hepatică și

hepatom. Tratamentul pentru VHC ar trebui amânat de preferință la pacienții cu număr scăzut de CD4 până când numărul de CD4 a crescut la 350 celule/mm3 sau mai mult. Ca și în cazul VHB, o apariție a hepatitei poate fi asociată cu îmbunătățirea funcției imunitare după începerea tratamentului antiretroviral și există un risc crescut de hepatotoxicitate antiretrovială. Răspunsul la terapia anti-VHC este similar cu cel observat la persoanele neinfectate cu HIV, dar există mai multă toxicitate și există interacțiuni importante medicament-medicament între mai multe antiretrovirale și atât ribavirină, cât și inhibitorii de protează a VHC mai noi.

colangiopatia HIV

Colangiopatia HIV, o formă de colangită sclerozantă secundară (p. 965), este observată la pacienții cu supresie imună severă. La unii pacienți este prezentă infecția intestinală coexistentă cu CMV, criptosporidioză sau microsporidioză, dar este incert dacă aceste organisme joacă un rol etiologic. Stenoza papilară este frecventă și poate fi cautată prin colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (CPRE), care oferă o ameliorare simptomatică. Colecistita acalculoasă este o complicație frecventă a colangiopatiei. ART poate îmbunătăți starea.

Boala respiratorie

Boala pulmonară este foarte frecventă și este motivul principal de internare în spital. Peste 90% dintre pacienții care sunt internați pentru boli respiratorii vor avea fie pneumonie bacteriană, tuberculoză pulmonară, fie pneumonie cu Pneumocystis jirovecii (PJP). PJP este mai frecventă în țările cu venituri mari, în timp ce tuberculoza este mai frecventă în țările cu venituri mici și medii. O abordare a diagnosticului diferenţial al tuturor celor trei afecţiuni este prezentată în Caseta 14.12.

pneumonie cu Pneumocystis jirovecii

Caracteristica cheie de prezentare a PJP este dispneea progresivă. Tusea uscată și febra sunt frecvente. Radiografia toracică arată de obicei un infiltrat interstițial bilateral care se extinde din regiunile hilare (Fig. 14.9), dar poate fi normal inițial. Scanarea CT de înaltă rezoluție este mai sensibilă decât radiografia toracică, evidențiind de obicei infiltrate interstițiale tipice de tip „sticlă șlefuită". Pot apărea și se pot rupe pneumatocele, rezultând pneumotorax. Diagnosticul se pune cu pete de argint, PCR sau imunofluorescență de lavaj bronho-alveolar sau spută indusă. Tratamentul este cu co-trimoxazol în doze mari, împreună cu steroizi adjuvanti dacă pacientul este hipoxic.

Tuberculoză pulmonară

Tuberculoza este cea mai frecventă cauză de internare în țările cu o incidență mare a tuberculozei. Tuberculoza pulmonară la pacienții cu suprimare imună ușoară se prezintă de obicei ca la pacienții neinfectați cu HIV, cu o boală cronică și cavități pulmonare apicale (p. 688). Cu toate acestea, la pacienții cu un număr de CD4 sub 200 celule/mm3, există patru diferențe importante în prezentarea clinică a tuberculozei pulmonare.

14.12 Trăsături caracteristice pneumoniei bacteriene, PJP și TB pulmonară

Fig. 14.9 Pneumonie cu Pneumocystis: aspect tipic radiografic toracic. Observați infiltratul bilateral interstițial.

Fig. 14.10 Radiografia toracică a tuberculozei pulmonare în stadiu avansat

infecție cu HIV. Infiltrate în zona inferioară și ganglioni hilari sau mediastinali la un pacient cu un număr de CD4 mai mic de 200 celule/mm3.

Tuberculoza progresează mai rapid, cu o prezentare subacută sau chiar acută. Prin urmare, diagnosticul trebuie pus și terapia începută prompt. Un proces de terapie empirică este adesea început în așteptarea rezultatelor culturilor micobacteriene.

Aspectul radiografiei toracice se modifică: cavitățile sunt rar observate, infiltratele pulmonare nu mai sunt predominant în zonele apicale, iar revărsările pleurale și limfadenopatiile hilare sau mediastinale sunt frecvente (Fig. 14.10). O radiografie toracică normală nu este neobișnuită la pacienții simptomatici cu tuberculoză confirmată pe cultură de spută. Aceste constatări atipice pot duce la diagnosticare întârziată sau ratată.

Frotiurile de spută, care sunt pozitive la majoritatea adulților neinfectați cu HIV cu tuberculoză pulmonară, sunt negative la mai mult de jumătate dintre pacienți. Principalul motiv pentru aceasta este absența cavităților pulmonare.

Mulți pacienți au tuberculoză diseminată, uneori cu un model miliar clasic pe radiografie toracică, dar mai frecvent prezintă tuberculoză pulmonară și extrapulmonară. Cele mai frecvente localizări ale tuberculozei extrapulmonare concomitente sunt pleura și ganglionii limfatici. Bacilii acido-rezistenți se găsesc mai des pe aspirarea cu ac larg a ganglionilor decât pe spută (p. 395). Aspiratul pleural care prezintă un exudat limfocitar sugerează tuberculoza ca o cauză probabilă, iar biopsia pleurală va confirma de obicei diagnosticul.

Tuberculoza la pacienții infectați cu HIV răspunde bine la terapia standard de scurtă durată (p. 693).

Pneumonie bacteriană

Incidența pneumoniei bacteriene este crescută de aproximativ 100 de ori de infecția cu HIV. Severitatea, probabilitatea de bacteriemie, riscul de pneumonie recurentă și mortalitatea sunt toate crescute în comparație cu pacienții neinfectați cu HIV. Etiologia este similară cu cea a pneumoniei dobândite în comunitate la pacienții neinfectați cu HIV cu comorbiditate: S. pneumoniae este cel mai frecvent, urmat de Haemophilus influenzae, enterobacteriaceae (de exemplu Klebsiella pneumoniae) și Staphylococcus aureus. Prevalența bacteriilor atipice la pacienții infectați cu HIV cu pneumonie este probabil similară cu cea din populația generală, dar datele sunt limitate. Tratamentul este cu Ș-lactamă cu spectru larg (de exemplu ceftriaxonă, amoxicilină-clavulanat), cu adaos de macrolidă dacă pneumonia este severă.

Bacteriile mai puțin frecvente care cauzează pneumonie includ Pseudomonas aeruginosa, Nocardia (care imită tuberculoza) și Rhodococcus equi (care poate provoca cavități pulmonare).

Cauze diverse ale infiltratelor pulmonare

Criptococoza pulmonară se poate prezenta ca o componentă a bolii diseminate sau poate fi limitată la plămâni. Aspectele radiografiei toracice sunt variabile. Criptococoamele apar mai rar decât la persoanele neinfectate cu HIV. Cel mai frecvent model radiografic observat în infecția cu HIV este consolidarea neregulată, adesea cu zone mici de cavitație asemănătoare tuberculozei. Afectarea pleurală este rară. Micozele endemice (histoplasmoza, coccidioidomicoza si penicilioza) cauzeaza adesea si infiltrate pulmonare nespecifice.

Pneumonita interstitiala limfoida este o afectiune lent progresiva cu infiltrat reticulonodular difuz. Este cauzată de un infiltrat interstițial limfocitar policlonal benign și face parte din sindromul de limfocitoză infiltrativă difuză (DILS - vezi p. 404). Pacienții pot avea alte caracteristici ale DILS, în special parotidomegalie.

Sarcomul Kaposi se răspândește adesea la plămâni. Aspectele tipice ale radiografiei toracice sunt noduli mari, neregulați, model reticular liniar și efuziuni pleurale. Bronhoscopia este diagnostică.

Boli ale sistemului nervos și ale ochilor

Sistemele nervos central și periferic sunt de obicei implicate în HIV, fie ca o consecință directă a infecției cu HIV, fie din cauza unor boli oportuniste. Prezentările sunt prezentate în Figura 14.11.

Deficiență cognitivă

Tulburări neurocognitive asociate HIV

HIV este un virus neurotrop și invadează SNC devreme în timpul infecției. Meningoencefalita poate apărea la seroconversie. Aproximativ 50% dintre persoanele infectate cu HIV au teste neuropsihiatrice anormale, proporția crescând odată cu scăderea numărului de CD4. Termenul de tulburări neurocognitive asociate cu HIV (HAND) descrie

un spectru de tulburări: tulburare neurocognitivă asimptomatică (care este cea mai frecventă), tulburare neurocognitivă minoră și demență asociată HIV (numită și encefalopatie HIV). Demența apare în cursul tardiv al bolii și este o demență subcorticală caracterizată prin afectarea funcției executive, întârziere psihomotorie și tulburări de memorie. Nu există un test de diagnostic pentru demența asociată HIV. CT sau imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) arată atrofie cerebrală difuză în afara vârstei. Este important să excludem depresia, meningita criptococică și neurosifilisul. ART îmbunătățește de obicei demența asociată HIV, dar formele mai ușoare de MÂNĂ persistă adesea.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) este o boală progresivă care se prezintă cu episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral și tulburări cognitive. Vederea este adesea afectată din cauza implicării cortexului occipital. PML este cauzată de virusul JC. O combinație de apariții caracteristice pe RMN (Fig. 14.12) și detectarea ADN-ului virusului JC în lichidul cefalorahidian (LCR) prin PCR este diagnostică. Nu există un tratament specific și prognosticul rămâne prost în ciuda ART.

Fig. 14.11 Prezentarea și diagnosticul diferențial al tulburărilor neurologice legate de HIV. (CMV = citomegalovirus; HAND = tulburare neurocognitivă asociată cu HIV; PCNSL = limfom primar al SNC;

LMP = leucoencefalopatie multifocală progresivă; TB = tuberculoza)

Fig. 14.12 Leucoencefalopatie multifocală progresivă.

Se observă leziuni de substanță albă fără edem înconjurător.

encefalita CMV

Aceasta se manifestă cu tulburări de comportament, tulburări cognitive și un nivel redus de conștiență. Pot apărea și semne focale. Detectarea ADN-ului CMV în LCR sprijină diagnosticul. Răspunsul la terapia anti-CMV este slab.

Leziuni ocupatoare de spatiu

Leziunile care ocupă spațiu la pacienții cu SIDA apar de obicei în câteva zile sau săptămâni. Cea mai frecventă cauză este toxoplasmoza. Întrucât toxoplasmoza răspunde rapid la terapie, un proces de terapie anti-toxoplasmoză ar trebui să fie oferit tuturor pacienților care prezintă leziuni ocupatoare de spațiu, în timp ce rezultatele testelor de diagnosticare sunt așteptate.

Toxoplasmoza cerebrală

Toxoplasmoza cerebrală este cauzată de reactivarea chisturilor reziduale de Toxoplasma gondii din infecția anterioară, ceea ce are ca rezultat dezvoltarea leziunilor care ocupă spațiu. Constatările caracteristice la imagistică sunt leziuni multiple care ocupă spațiu, cu intensificare a inelului pe contrast și edem înconjurător (Fig. 14.13). Serologia cu toxoplasmă arată dovezi ale expunerii anterioare (anticorpi imunoglobulină (Ig)G pozitivi). Terapia standard pentru toxoplasmoza este sulfadiazina cu pirimetamina, impreuna cu acid folinic, pentru a reduce riscul de suprimare a maduvei osoase. Cu toate acestea, co-trimoxazolul s-a dovedit a fi la fel de eficient și mai puțin toxic și este, de asemenea, disponibil pe scară largă. Răspunsul la un proces de terapie este de obicei diagnostic, cu ameliorare clinică în 1-2 săptămâni și micșorarea leziunilor la imagistică în 2-4 săptămâni. Diagnosticul definitiv este prin biopsie cerebrală, dar acest lucru este rareori necesar.

Limfom primar al SNC (PCNSL)

Limfoamele primare ale SNC (PCNSL) sunt limfoame cu celule B de grad înalt asociate cu infecția cu EBV. În mod caracteristic, imagistica demonstrează o singură,

Fig. 14.13 Toxoplasmoza cerebrală. Sunt caracteristice leziuni multiple de intensificare a inelelor cu edem înconjurător.

Fig. 14.14 Limfom primar al SNC. Este tipică o singură leziune periventriculară de intensificare cu edem moderat.

leziune periventriculară cu intensificare omogenă cu edem înconjurător (Fig. 14.14). Dacă se consideră sigură efectuarea unei puncție lombară, PCR pentru ADN-ul EBV în LCR are o sensibilitate și specificitate ridicate pentru PCNSL. Biopsia creierului este definitivă, dar prezintă un risc de morbiditate și poate fi nediagnosticată în până la o treime. Prognosticul este foarte prost.

Tuberculomul

Leziunile seamănă cu toxoplasmoza la imagistică, cu excepția faptului că edemul tinde să fie mai puțin marcat și leziunile individuale apar mai frecvent. Pot exista dovezi de tuberculoză în altă parte. LCR poate prezenta caracteristici compatibile cu meningita tuberculoasă. Răspunsul la terapia antituberculoză este lent și expansiunea paradoxală a leziunilor în ciuda terapiei nu este neobișnuită.

Accident vascular cerebral

Există o incidență mai mare a accidentului vascular cerebral la pacienții cu boală HIV. Ateroscleroza este accelerată de inflamația asociată HIV și de unele medicamente antiretrovirale. Vasculopatia HIV cu ocluzie poate provoca un accident vascular cerebral. Etiologia este considerată a fi o vasculită. Este important să se excludă meningita tuberculoasă și sifilisul meningovascular la toți pacienții care prezintă un AVC.

Meningita

Meningita criptococică

Cryptococcus neoformans este cea mai frecventă cauză de meningită la pacienții cu SIDA. Pacienții se prezintă de obicei subacut cu dureri de cap, vărsături și confuzie ușoară. Rigiditatea gâtului este prezentă la mai puțin de jumătate. Pleocitoza LCR este adesea ușoară sau chiar absentă, iar concentrațiile de proteine și glucoză sunt variabile. Este important să se solicite teste de antigen criptococic LCR la toți pacienții infectați cu HIV supuși puncției lombare, deoarece acest test are o sensibilitate și o specificitate de aproape 100%. Tratamentul este cu amfotericină B (plus flucitozină dacă este disponibilă) timp de 2 săptămâni, urmată de fluconazol. Creșterea presiunii intracraniene este frecventă și trebuie tratată cu puncții lombare terapeutice repetate, eliminând suficient LCR pentru a reduce presiunea la mai puțin de 20 cmH2O. (Majoritatea experților ar fi reticenți în a retrage mai mult de 30 ml o dată.)

Meningita tuberculoasa

Prezentarea și constatările LCR ale meningitei tuberculoase sunt similare cu cele la pacienții neinfectați cu HIV (p. 1201), cu excepția faptului că tuberculoza concomitentă în alte locuri este mai frecventă în infecția cu HIV.

Boala nervilor periferici

Infecția cu HIV provoacă degenerare axonală, ducând la o neuropatie periferică senzoriomotorie la aproximativ o treime dintre pacienții cu SIDA. Incidența este crescută cu un număr mai scăzut de CD4, o vârstă mai înaintată și o înălțime crescută. Predomină simptomele senzoriale. Tratamentul implică îngrijirea picioarelor, analgezie și adjuvanți analgezici. ART are un efect minim asupra opririi sau inversării procesului. INTI stavudina și didanozina pot provoca neuropatie periferică indusă de medicamente, care este de obicei mai dureroasă și mai rapid progresivă decât neuropatia HIV. Se poate remite dacă drogul ofensator este retras devreme.

Polineuropatia demielinizantă inflamatorie acută este o manifestare neobișnuită, care apare de obicei în infecția primară. Seamănă cu sindromul Guillain-Barre (p. 1224), cu excepția faptului că pleocitoza LCR este mai proeminentă. Poate să apară și mononevrita, care implică de obicei nervul facial.

Mielopatie și radiculopatie

La nivel global, cea mai frecventă cauză a mielopatiei în infecția cu HIV este compresia cordonului din spondilita tuberculoasă. Mielopatia vacuolară este observată în boala avansată și se datorează HIV. Se prezintă cu o progresivitate lent

parapareză fără nivel senzorial. RMN-ul coloanei vertebrale este normal, dar este o investigație importantă pentru a exclude alte cauze. Majoritatea pacienților au concomitent demență asociată HIV.

Poliradiculita CMV se prezintă cu picioare dureroase, parapareză flască progresivă, anestezie în șa, reflexe absente și disfuncție sfincteriană. LCR prezintă o pleocitoză neutrofilă (ceea ce este neobișnuită pentru o infecție virală), iar detectarea ADN-ului CMV prin PCR confirmă diagnosticul. În ciuda tratamentului cu ganciclovir sau valgan-ciclovir, recuperarea funcțională este slabă.

Boala psihiatrică

Morbiditatea psihiatrică semnificativă este foarte frecventă și reprezintă un factor de risc major pentru aderența slabă. Depresia reactivă este cea mai frecventă tulburare. Diagnosticul este adesea dificil, deoarece mulți pacienți au MÂNĂ concomitent. Utilizarea abuzivă a substanțelor este frecventă la multe grupuri de persoane cu risc de HIV. Unele forme de ART pot provoca efecte adverse psihiatrice și acestea sunt detaliate la pagina 409.

Retinopatie

Retinita CMV se prezintă cu pierdere nedureroasă, progresivă a vederii la pacienții cu supresie imună severă. La fundoscopie, vitrosul este clar. Hemoragiile și exsudatele sunt observate în retină (p. 388), adesea cu învelișul vaselor („angita de ramuri înghețate”). Boala debutează de obicei unilateral, dar la majoritatea pacienților netratați apare implicarea bilaterală progresivă. Diagnosticul este de obicei clinic, dar dacă există îndoieli, demonstrarea ADN-ului CMV prin PCR a lichidului vitros este diagnostică. Tratamentul cu ganciclovir sau valganciclovir oprește progresia bolii, dar vederea nu se reface. Unii pacienți pot dezvolta uveită de recuperare imunitară ca răspuns la TAR, cu inflamație intraoculară, edem macular și formare de cataracte care necesită tratament prompt cu corticosteroizi orali și intraoculari pentru a preveni pierderea vederii.

Alte trei afecțiuni pot imita retinita CMV. Ca și CMV, toate apar la pacienții cu un număr de CD4 sub 100 celule/mm3. Toxoplasmoza oculară se prezintă de obicei cu o vitrită și retinită fără hemoragii retiniene. Retinopatia HIV este o microangiopatie care provoacă pete de

vată, care nu sunt amenințătoare pentru vedere. Virusul varicela zoster poate provoca necroza retiniană externă rapid progresivă.

Boala reumatologică

Dereglarea imună asociată cu infecția cu HIV poate duce la formarea de autoanticorpi, de obicei la titruri scăzute. Artralgiile ușoare și un sindrom asemănător fibromialgiei sunt frecvente la persoanele infectate cu HIV.

Artrită

HIV poate provoca o artrită seronegativă, care seamănă cu artrita reumatoidă. Poate apărea și o oligoartrită mai benignă. Artrita reactivă și sindromul Reiter sunt mai severe în infecția cu HIV (cap. 25).

Sindromul de limfocitoză infiltrativă difuză

Sindromul de limfocitoză infiltrativă difuză (DILS) este o afecțiune benignă care implică limfocitoza policlonală CD8.

Fig. 14.15 Scanarea CT a glandelor parotide care prezintă multiple chisturi (săgeți) la un pacient cu sindrom de limfocitoză infiltrativă difuză.

infiltrarea tesuturilor, care are unele caracteristici comune cu sindromul Sjogren (p. 1114). Este legat de antigenul leucocitar uman (HLA)-DRB1. Majoritatea pacienților au o limfocitoză CD8. DILS se prezintă de obicei la pacienții cu suprimare imună ușoară. Cea mai frecventă manifestare este mărirea bilaterală a glandei parotide; glandele sunt adesea masive, cu chisturi limfoepiteliale pe histologie (Fig. 14.15). Alte glande salivare pot fi, de asemenea, mărite. Simptomele sicca sunt frecvente, dar de obicei ușoare. Pneumonita interstițială limfocitară este cea mai frecventă manifestare în afara glandelor salivare. Poate să apară limfadenopatie generalizată cu ganglioni, mai mari decât cele observate cu limfadenopatia generalizată persistentă a HIV. Pot să apară și hepatită, mononevrita, poliartrita și polimiozita. Manifestările din afara glandelor salivare răspund de obicei la steroizi. Glandele parotide sunt tratate din motive cosmetice, dar cel mai bine este evitată intervenția chirurgicală. Aspirația chisturilor parotidiene și instilarea unui sclerozant prezintă un anumit beneficiu. De asemenea, iradierea cu doze mici a fost folosită cu succes. DILS poate regresa la ART, dar răspunsul este variabil.

Anomalii hematologice

La HIV pot apărea tulburări ale tuturor celor trei linii celulare majore. In boala avansata, hematopoieza este afectata datorita efectului direct al HIV si a citokinelor. Pancitopenia

poate apărea ca o consecință a HIV, dar este important să se excludă o tulburare care se infiltrează în măduva osoasă, cum ar fi infecțiile micobacteriene sau fungice sau limfomul.

Anemie

Anemia normocromă, normocitară este foarte frecventă în boala HIV avansată. Bolile oportuniste pot provoca anemie de boli cronice (ex. tuberculoza) sau infiltrarea maduvei (ex. MAC, tuberculoza, limfom, ciuperci). Anemia este un efect advers frecvent al zidovudinei, care provoacă și o macrocitoză. Aplazia eritrocitară

este rară și poate fi cauzată fie de infecția cu parvovirus B19, fie de lamivudină.

Neutropenie

Neutropenia izolată se datorează ocazional HIV, dar este aproape întotdeauna cauzată de toxicitatea medicamentului (de exemplu, zidovudină, co-trimoxazol, ganciclovir).

Trombocitopenie

Trombocitopenia ușoară este frecventă la persoanele infectate cu HIV. Cea mai frecventă tulburare care provoacă trombocitopenie severă este distrugerea trombocitelor mediată imun, asemănătoare purpurei trombocitopenice idiopatice (p. 1050). Aceasta răspunde la steroizi sau imunoglobuline intravenoase, împreună cu ART. Splenectomia trebuie evitată dacă este posibil, deoarece crește și mai mult riscul de infecție cu bacterii încapsulate. Trombocitopenia severă cu anemie microangiopatică apare și într-o boală trombotică trombocitopenică asemănătoare purpurei (p. 1056), care pare să aibă un prognostic mai bun decât boala clasică. Trombocitopenia tranzitorie este frecventă în infecția primară.

Boala renală

Insuficiența renală acută este frecventă, de obicei datorată infecției acute sau nefrotoxicității medicamentelor (de ex. tenofovir, p. 481), amfotericina B). Nefropatia asociată HIV (HIVAN) este cea mai importantă cauză a insuficienței renale cronice și este observată cel mai frecvent la pacienții de origine africană și la cei cu un număr scăzut de CD4. Progresia către insuficiența renală terminală este mai rapidă decât în majoritatea altor cauze de insuficiență renală cronică, iar dimensiunea renală poate fi păstrată chiar și atunci când este severă. HIVAN se prezintă de obicei cu sindrom nefrotic, insuficiență renală cronică sau o combinație a ambelor. ART are un anumit efect în încetinirea progresiei HIVAN. Alte boli renale importante asociate cu HIV includ bolile renale cu complexe imune HIV și microangiopatia trombotică. Odată cu îmbunătățirea generală a speranței de viață din ART, condiții precum diabetul zaharat, hipertensiunea arterială și bolile vasculare se adaugă la povara bolii cronice de rinichi. Rezultatele transplantului renal sunt bune la pacienții tratați cu ART.

Boala cardiacă

Cardiomiopatia asociată cu HIV seamănă cu cardiomiopatia dilatată idiopatică (p. 636), dar progresează mai rapid. ART poate îmbunătăți insuficiența cardiacă, dar nu inversează cardiomiopatia stabilită. Boala pericardică datorată bolilor oportuniste nu este neobișnuită. La nivel global, cea mai frecventă cauză este efuziunile pericardice tuberculoase. Pericardita constrictivă tuberculoasă este mai puțin frecventă decât la persoanele neinfectate cu HIV. Sarcomul și limfomul Kaposi pot provoca revărsări pericardice. Pericardita septică, de obicei cauzată de S. pneumoniae, este mai puțin frecventă.

HIV este asociat cu un risc crescut de infarct miocardic din cauza aterogenezei accelerate cauzate de starea inflamatorie. Anumiți inhibitori de protează (p. 407) care provoacă dislipidemie au fost asociați cu un risc crescut de infarct miocardic.

Cancerele legate de HIV

Cancerele care definesc SIDA sunt sarcomul Kaposi (vezi mai sus), cancerul de col uterin și limfomul non-Hodgkin (NHL - p. 1043). LNH poate apărea la orice număr de CD4, dar este mai frecvent observat sub 200 celule/mm3. Aproape toate NHL sunt tumori cu celule B și majoritatea sunt în stadiul 4 când pacientul se prezintă. Rate de remisie pe termen lung de aproximativ 50% pot fi atinse cu NHL la pacienții cu SIDA care utilizează ART și chimioterapie (inclusiv anticorpul monoclonal anti-celule B rituximab dacă este o tumoare cu celule B).

Incidența unui număr de alte tipuri de cancer induse de viruși este, de asemenea, crescută la persoanele infectate cu HIV (caseta 14.13). Examinarea citologică regulată a colului uterin și a anusului la persoanele care practică sexul anal trebuie efectuată pentru a detecta leziunile pre-maligne, care sunt mai ușor de tratat. În general, incidența cancerelor care nu sunt induse de viruși este similară cu cea din populația generală.

PREVENIREA INFECTIILOR OPORTUNISTE

Cea mai bună modalitate de a preveni infecțiile oportuniste este îmbunătățirea numărului de CD4 cu ART. Cu toate acestea, infecțiile continuă să apară în era ART; Numărul de CD4 necesită timp pentru a se îmbunătăți dacă TAR este inițiată la pacienții cu supresie imună profundă, reconstituirea imună în TAR este adesea suboptimă, iar numărul de CD4 poate scădea deoarece se dezvoltă rezistența antiretrovială.

Prevenirea expunerii

Cea mai bună metodă de evitare a infecției este prevenirea expunerii la agentul infecțios. Cu toate acestea, acest lucru este posibil doar pentru câteva infecții oportuniste. Se crede că patogenia mai multor dintre acestea este reactivarea infecției latente/latente după expunerea anterioară - exemplele includ virusul herpes simplex, zosterul, CMV și toxoplasmoza. Prevenirea expunerii la unele dintre aceste infecții este astfel benefică numai dacă expunerea nu a avut loc deja.

Apă și alimente sigure

Criptosporidioza, microsporidioza și isosporiaza pot fi transmise prin apă. Dacă nu există acces la apă sigură, atunci apa trebuie fiartă înainte de a o bea. Bolile transmise de alimente sunt, de asemenea, importante în infecția cu HIV, în special speciile de Salmonella. Expunerea la toxoplasmă este legată de consumul de carne crudă sau insuficient gătită. Persoanele care trăiesc cu infecție HIV trebuie să fie informate despre igiena alimentară și despre importanța cărnii gătite în mod adecvat.

Tuberculoză

Prevenirea expunerii la tuberculoză este importantă atunci când există un caz infecțios în gospodărie, în clinici și în spitale. Ventilația adecvată, măștile și procedurile de tuse sigure reduc riscul de expunere.

Controlul vectorului malariei

Toți persoanele infectate cu HIV care trăiesc în zonele cu malarie ar trebui să practice controlul vectorilor, deoarece malaria apare mai frecvent și este mai gravă la persoanele infectate cu HIV. Cel mai eficient mod de a realiza acest lucru este prin utilizarea plaselor de pat impregnate cu insecticide. Ar trebui implementate și alte modalități de control al vectorilor care sunt în beneficiul comunității, cum ar fi reducerea apei stătătoare și pulverizarea cu insecticide și larvicide reziduale.

Sex mai sigur

Persoanele infectate cu HIV ar trebui să practice sex mai sigur pentru a reduce transmiterea HIV. Chiar dacă partenerii lor sunt infectați cu HIV, ar trebui folosite prezervative, deoarece mutanții HIV care sunt mai virulenți sau au dezvoltat rezistență la medicamentele antiretrovirale pot fi transmise. Sexul mai sigur va reduce, de asemenea, riscul de a dobândi virusul herpes simplex și virusul herpes uman 8.

Animale de companie

Toxoplasma gondii poate fi dobândită de la pisoi sau așternut pentru pisici, iar persoanele care trăiesc cu infecție HIV ar trebui să evite manipularea fiecăreia. Criptosporidioza poate fi transmisă de la animale, iar pacienții trebuie sfătuiți să se spele pe mâini după manipularea animalelor.

Chimioprofilaxie

Chimioprofilaxia este utilizarea agenților antimicrobieni pentru prevenirea infecțiilor. Profilaxia primară este utilizată pentru a preveni infecțiile oportuniste care nu au apărut încă. Profilaxia secundară este utilizată pentru a preveni reapariția infecțiilor oportuniste, deoarece multe pot recidiva după un răspuns inițial la terapie. Profilaxia secundară (caseta 14.14) poate fi întreruptă atunci când ART duce la reconstituirea imună, cu numărul de CD4 crescând la peste 200 de celule/mm3, dar pentru CMV și MAC, profilaxia poate fi oprită dacă numărul de CD4 crește la mai mult de 100 de celule/mm3.

Profilaxia primară cu cotrimoxazol Cotrimoxazolul reduce incidența unui număr de infecții oportuniste (Caseta 14.15), precum și ratele de spitalizare și mortalitate. Indicațiile pentru inițierea tratamentului cu cotrimoxazol sunt fie dovezi clinice de supresie imună (stadiile clinice 3 sau 4 ale OMS) fie de laborator.

14.14 Profilaxia secundară a infecţiilor oportuniste

pneumonie cu Pneumocystis jirovecii

Toxoplasmoza cerebrală

Pneumonie bacteriană

Bacteremia

Izosporiaza

Malarie

dovezi de supresie imună (număr de CD4 sub 200 celule/mm3). În ţările cu venituri mici, există o morbiditate considerabilă din cauza bolilor infecțioase (inclusiv a malariei) în boala HIV anterioară, iar OMS recomandă inițierea co-trimoxazolului la un număr de CD4 mai mic de 350 celule/mm3 sau în stadiile 2-4 ale OMS. Doza recomandată de co-trimoxazol este de 960 mg pe zi, dar studiile au arătat că jumătate din această doză este la fel de eficientă și poate fi asociată cu o toxicitate mai mică. Profilaxia cu cotrimoxazol poate fi întreruptă atunci când numărul de CD4 crește la mai mult de 200 de celule/mm3 pe TAR.

Profilaxia cu cotrimoxazol este bine tolerată. Cel mai frecvent efect secundar este hipersensibilitatea, care provoacă o erupție maculo-papulară. Dacă tratamentul este întrerupt, trebuie încercată desensibilizarea sau reprovocarea sub acoperire cu antihistaminice, cu excepția cazului în care erupția cutanată a fost însoțită de simptome sistemice sau de afectare a mucoasei. Dozele profilactice de co-trimoxazol pot provoca, de asemenea, neutropenie, dar acest lucru este foarte puțin frecvent și nu este necesară monitorizarea de rutină a hemogramelor. Dacă co-trimoxazolul nu poate fi tolerat, atunci dapsona 100 mg pe zi trebuie înlocuită. Dapsona este la fel de eficientă în reducerea incidenţei pneumoniei cu P. jirovecii, dar are un efect redus sau deloc asupra reducerii celorlalte infecții oportuniste prevenite de cotrimoxazol.

Terapia preventivă cu izoniazidă

S-a demonstrat că terapia preventivă cu izoniazidă (IPT) reduce riscul de tuberculoză numai la pacienții infectați cu HIV cu un test cutanat la tuberculină pozitiv, care ar trebui

făcut la toți pacienții la momentul inițial. Nu există un număr de CD4 sau un prag clinic pentru începerea sau oprirea IPT. În infecția cu HIV, indurația de 5 mm sau mai mult la un test Mantoux este considerată pozitivă. Este important să se excludă tuberculoza activă înainte de a începe IPT, iar screening-ul simptomelor s-a dovedit a fi adecvat pentru a realiza acest lucru (Caseta 14.16). Durata obișnuită a IPT este

Screeningul simptomelor pentru tuberculoză înainte de terapia preventivă cu izoniazidă

Toate următoarele trebuie să lipsească:

Transpirații nocturne

Febră

EBM 14.18 Speranța de viață pe ART

„Un model matematic a prezis că persoanele cu HIV care pot accesa TAR vor avea speranța de viață redusă cu doar 7 sau

ani, în funcție de dacă TAR este început devreme (număr de CD4 432) sau, respectiv, târziu (număr de CD4 140).'

• Nakagawa F, et al. SIDA 2012; 26:335-343.

EBM 14.17 Durata terapiei preventive cu izoniazidă

Profilaxia cu izoniazidă „treizeci și șase de luni” a fost mai eficientă pentru prevenirea tuberculozei decât profilaxia de 6 luni la persoanele cu infecție HIV și a beneficiat în principal celor care au fost pozitivi la testul cutanat la tuberculină.

• Samandari T, et al. Lancet 2011; 377:1588-1598.

6 luni, dar acest lucru nu asigură o reducere pe termen lung a riscului de tuberculoză. Continuarea timp de 36 de luni s-a dovedit a fi mult mai eficientă (caseta 14.17).

Complexul Mycobacterium avium

În țările cu venituri mari, se recomandă o macrolidă (azitromicină sau claritromicină) pentru a preveni MAC la pacienții cu un număr de CD4 sub 50 celule/mm3. Aceasta poate fi întreruptă odată ce numărul de CD4 a crescut la peste 100 de celule/mm3 pe TAR.

Imunizare

Există probleme semnificative asociate cu vaccinarea în infecția cu HIV. În primul rând, vaccinarea cu organisme vii este contraindicată la pacienții cu depresie imună severă, deoarece aceasta poate duce la boli de la organismele atenuate. În al doilea rând, răspunsurile imune la vaccinare sunt afectate la pacienții infectați cu HIV. Dacă numărul de CD4 este sub 200 de celule/mm3, atunci răspunsurile imune la imunizare sunt foarte slabe. Prin urmare, este de preferat să așteptați până când numărul de CD4 a crescut la mai mult de 200 de celule/mm3 pe TAR înainte de administrarea imunizării. Toți pacienții trebuie să primească un vaccin pneumococic conjugat (nu vaccinul polizaharidic, care s-a dovedit a fi dăunător) și vaccinare anuală antigripală. Vaccinarea împotriva hepatitei B trebuie făcută celor care nu sunt imuni.

TERAPIA ANTIRETROVIRALĂ

ART care este capabil de a suprima replicarea virală a fost disponibil din 1996. ART a transformat HIV dintr-o boală progresivă cu un rezultat fatal într-o boală cronică gestionabilă (Caseta 14.18).

Obiectivele ART sunt:

reduce încărcătura virală la un nivel nedetectabil cât mai mult timp posibil

îmbunătățirea numărului de CD4 la peste 200 de celule/mm3, astfel încât boala severă legată de HIV este puțin probabilă

îmbunătățește cantitatea și calitatea vieții fără o toxicitate inacceptabilă a medicamentelor

reduce transmiterea HIV.

Multe dintre medicamentele antiretrovirale care au fost utilizate inițial au fost în mare parte abandonate din cauza toxicității sau a eficacității slabe. Medicamentele care sunt utilizate cel mai frecvent în prezent sunt prezentate în Caseta 14.19, iar țintele lor în ciclul de viață HIV în Figura 14.2 (p. 392).

Selectarea regimurilor antiretrovirale

Regimurile antiretrovirale combinate standard sunt două INRT împreună cu un INNRT, un inhibitor de protează (PI) sau un inhibitor de integrază. Combinațiile duale de INRT sunt de obicei emtricitabină sau lamivudină (sunt strâns înrudite și, prin urmare, nu sunt combinate niciodată) împreună cu una dintre abacavir, tenofovir sau zidovudină. Este posibil să se construiască regimuri eficiente fără INRT dacă există intoleranță sau rezistență la INRT. IP utilizați în prezent ar trebui să fie întotdeauna administrați cu ritonavir, care în sine este un IP care este toxic în doze terapeutice. Dozele mici de ritonavir cresc dramatic concentrațiile și timpul de înjumătățire prin eliminare a altor IP prin inhibarea metabolismului acestora de către citocromul P450. Acest lucru crește expunerea la medicamente, prelungind astfel

timpul de înjumătățire al PI, permițând reducerea sarcinii și a frecvenței de administrare a pastilelor, optimizând astfel aderența.

Majoritatea ghidurilor din țările cu venituri mari permit clinicienilor să aleagă un regim inițial de INRT dual combinat cu un INNRT, sau un IP sau un inhibitor de integrază, deoarece aceste trei regimuri au o eficacitate similară. Schimbările ulterioare ale regimului ART pentru eșecul virusologic sunt ghidate de rezultatele testelor de rezistență (p. 408). Pentru țările cu venituri mici și medii, OMS recomandă o abordare de sănătate publică a utilizării TAR cu regimuri standardizate de primă linie (INNRT plus INRT duble) și de linia a doua (IP intensificat cu ritonavir plus INRT dual). INNRT sunt preferate de OMS în regimurile de primă linie, deoarece sunt mai ieftine decât IP și mai bine tolerate. În plus, INNTI trebuie administrați cu doi INRT complet activi, deoarece au o genetică scăzută

barieră în calea rezistenței (vezi mai jos), în timp ce regimurile care conțin PI sunt eficiente chiar și atunci când există unele mutații care conferă rezistență la INRT. Prin urmare, IP în regimurile de linia a doua sunt preferați în setările în care testarea rezistenței nu este disponibilă. Abordarea de sănătate publică a utilizării ART poate fi implementată de asistente și a fost implementată cu succes în medii cu resurse sărace.

Criterii de începere a ART

Ghidurile OMS din 2010 recomandă începerea TAR la adulți fie cu un număr de CD4 sub 350 celule/mm3, fie cu stadiul clinic 3-4. Alte ghiduri internaționale sunt foarte asemănătoare, dar criteriile sunt actualizate în mod regulat și este probabil ca în viitorul apropiat să se recomande începerea TAR cu un număr mai mare de CD4. Partenerii infectați cu HIV din cuplurile serodiscordante ar trebui să înceapă TAR, indiferent de numărul lor de CD4 sau stadiul clinic, pentru a reduce riscul de transmitere la partenerul neinfectat (Caseta 14.20). Alte categorii de pacienți care ar trebui să înceapă TAR mai devreme includ cei cu boală hepatică cronică din cauza hepatitei virale, afecțiuni maligne non-SIDA și afecțiuni care necesită terapie imunosupresoare pe termen lung.

Rareori este necesar să începeți urgent ART. Sunt necesare mai multe consultări pentru a oferi pacienților o perspectivă asupra necesității unui ART pe tot parcursul vieții, pentru a sublinia importanța aderării și pentru a formula un plan personal de tratament. Dezvăluirea statusului HIV, aderarea la grupuri de sprijin și folosirea susținătorilor de tratament numiți de pacienți ar trebui încurajate, deoarece s-a demonstrat că acestea îmbunătățesc aderența. Gestionarea depresiei și a abuzului de substanțe este, de asemenea, importantă.

EBM 14.20 Când ar trebui începută ART?

„În cuplurile serodiscordante, inițierea timpurie a ART a redus ratele de transmitere sexuală a HIV-1 cu 96% și a condus la o reducere cu 41% a finalului combinat al evenimentelor clinice majore sau al decesului”.

• Cohen MS, et al. N Engl J Med 2011; 365:493-505.

Monitorizarea eficacității

Cea mai importantă măsură a eficacității ART este încărcătura virală. O încărcătură virală inițială trebuie măsurată înainte de inițierea tratamentului. Încărcătura virală trebuie repetată la 4-8 săptămâni după începerea unui nou regim ART, când numărul trebuie să arate de cel puțin o scădere de zece ori. După aceea, trebuie verificat la fiecare 3-6 luni. După 6 luni de ART, încărcătura virală trebuie suprimată, definită ca sub limita de detecție a testului (de obicei mai puțin de 50 de copii/mL), iar acest lucru se realizează la 80-90% dintre pacienți. Eșecul ART este definit de încărcătura virală care devine detectabilă după suprimare. (În majoritatea ghidurilor este utilizat un prag - de obicei mai mult de 400 sau mai mult de 1000 de copii/ml.) Sprijinul pentru aderență ar trebui îmbunătățit dacă este detectată eșecul virusologic și încărcătura virală se repetă pentru a confirma eșecul înainte de a trece la un nou regim ART.

Numărul de CD4 este în general monitorizat la fiecare 3-6 luni împreună cu încărcătura virală. De obicei, numărul de CD4 crește rapid în prima lună, urmat de o creștere mai treptată. În primul an, numărul crește în mod obișnuit cu 100-150 celule/mm3 și aproximativ 80 celule/mm3 pe an după aceea, până când este atins intervalul de referință, cu condiția ca încărcătura virală să fie suprimată. Dacă TAR este oprită, numărul de CD4 scade rapid la valoarea inițială înainte de începerea TAR. Pentru țările în care monitorizarea încărcăturii virale nu este disponibilă, OMS a definit eșecul imunologic ca o scădere a numărului de CD4 la valoarea inițială sau o scădere cu 50% de la vârful TARV sau un număr persistent sub 100 celule/mm3. Cu toate acestea, răspunsurile CD4 sunt foarte variabile: la aproximativ 15-30% dintre pacienți numărul de CD4 nu crește în ciuda suprimării virologice, iar la o proporție similară de pacienți răspunsul CD4 este bun în ciuda prezenței eșecului virusologic. Prin urmare, nu este surprinzător faptul că atât trecerile inutile la a doua linie ART, cât și continuarea regimurilor de ART de primă linie eșuate (care vor crește numărul de mutații de rezistență) sunt frecvente în setările în care monitorizarea încărcăturii virale nu este disponibilă.

Rezistenta la antiretroviral

Transcripția inversă este predispusă la erori, generând un număr mare de mutații. Dacă încărcătura virală este suprimată pe ART, replicarea virală este suprimată și mutațiile de rezistență nu vor fi selectate. Dacă se ia TAR și există o replicare în curs de desfășurare, fie datorită mutațiilor rezistente, fie a aderenței suboptime, vor fi selectate mutațiile care conferă rezistență la medicamentele antiretrovirale. Medicamentele antiretrovirale diferă prin capacitatea lor de a selecta mutațiile rezistente. Unele medicamente (de exemplu emtricitabină, lamivudină, efavirenz, nevirapină) au o barieră genetică scăzută la rezistență, selectând rapid o singură mutație care conferă rezistență la nivel înalt. IP și unele INRT (de exemplu, zidovudina) selectează lent mutațiile de rezistență, iar mutațiile rezistente multiple trebuie adesea să se acumuleze înainte ca eficacitatea medicamentului să se piardă. Pacienții care dezvoltă rezistență la antiretroviral pot transmite virusul rezistent altora și în cele din urmă vor dezvolta eșec clinic.

Rezistența antiretrovirală este evaluată prin secvențierea genelor virale relevante pentru a detecta mutații despre care se știe că conferă rezistență. ADN-ul proviral rezistent este arhivat în celulele CD4 latente și va reapare rapid la expunerea la antiretroviral. Prin urmare, pacientul trebuie să ia ART atunci când testul este efectuat, deoarece în caz contrar virusul de tip sălbatic va predomina și mutațiile rezistente nu vor fi detectate. În regiunile în care testarea rezistenței este accesibilă, este recomandată la momentul inițial (pentru a detecta rezistența primară) și la fiecare eșec virusologic confirmat, pentru a selecta cele mai potrivite antiretrovirale într-un nou regim.

Complicații ART

Sindromul inflamator de reconstituire imunitară

Sindromul inflamator de reconstituire imună (IRIS) este o complicație precoce frecventă (15-20%) a ART, în special la pacienții care încep cu un număr de CD4 sub 50 celule/mm3. IRIS se prezintă fie cu deteriorarea paradoxală a unei boli oportuniste existente (inclusiv infecții care răspund la terapia adecvată), fie cu demascarea unei noi infecții. Prezentarea clinică a evenimentelor IRIS este adesea caracterizată

printr-un răspuns imun exagerat, cu caracteristici inflamatorii pronunțate. De exemplu, pacienții cu retinită CMV care dezvoltă IRIS pe TAR dezvoltă o uveită; iar în jurul leziunilor de KS apar halouri inflamatorii. Evenimentele IRIS de tuberculoză paradoxală sunt frecvente și este important să se excludă rezistența la mai multe medicamente, care ar putea fi responsabilă pentru deteriorare. IRIS este asociat cu o mortalitate de aproximativ 5%, dar aceasta este mai mare atunci când complică infecțiile SNC.

Managementul IRIS este de a continua TAR și de a se asigura că boala oportunistă este tratată în mod adecvat. Tratamentele simptomatice sunt de ajutor. Corticosteroizii sunt adesea utilizați pentru manifestări IRIS mai severe, dar nu trebuie administrați pacienților cu SK, deoarece acest lucru poate duce la progresia rapidă a leziunilor de SK.

Lipodistrofie

Utilizarea pe termen lung a ART poate provoca modificări în distribuția grăsimii corporale. Aceasta se poate prezenta fie cu acumulare de grăsime (de exemplu, grăsime viscerală, mărirea sânilor, „cocoașă de bivol"), fie cu pierdere de grăsime subcutanată („lipoatrofie" - Fig. 14.16) sau atât cu pierdere, cât și cu acumulare de grăsime. Analogul timidinei INRT (stavudină și, într-o măsură mai mică, zidovudină) sunt asociate cu pierderea de grăsime. Trecerea la NRTI non-timidinice abacavir sau tenofovir va duce la ameliorarea foarte treptată a lipoatrofiei.

Fig. 14.16 Pierderea de grăsime complicând utilizarea pe termen lung a analogului timidinei INRT stavudină și zidovudină.

Anterior, IP se credea a fi cauza acumulării de grăsime. Cu toate acestea, studii recente au arătat că toate clasele de antiretrovirale sunt asociate cu creşterea în grăsime în aceeaşi măsură. Mai mult, studiile longitudinale care compară persoanele neinfectate cu HIV cu persoanele infectate cu HIV în tratament cu ART pe termen lung arată că amploarea şi distribuţia câştigului de grăsime sunt similare. Aceste date sugerează că creşterea în grăsime este o consecinţă a tratării HIV mai degrabă decât un efect secundar al ART.

Erupţii cutanate

Acestea sunt comune, dar trebuie diferenţiate de celelalte cauze descrise mai sus. NRTI abacavir provoacă de obicei o reacţie sistemică de hipersensibilitate, care este asociată cu HLA. HLA-B*5701 are o valoare predictivă negativă de 100% pentru hipersensibilitatea la abacavir. Testarea HLA trebuie făcută înainte de administrarea abacavirului, iar medicamentul nu trebuie prescris persoanelor care sunt HLA-B*5701 pozitive. Acest lucru este rar la persoanele de origine africană. Reprovocarea nu trebuie încercată niciodată după hipersensibilitate la abacavir, deoarece pot apărea reacţii fatale.

Erupţiile cutanate cauzate de medicamente sunt foarte frecvente cu INNRT. Când erupţia cutanată INNRT este uşoară şi nu este însoţită de implicare sistemică, medicamentul suspectat este adesea continuat şi se administrează antihistaminice. Erupţia cutanată se rezolvă de obicei. Dacă se agravează sau dacă se dezvoltă caracteristici sistemice, INNRT trebuie întrerupt.

Alte efecte adverse

INNRT efavirenz provoacă insomnie, agitaţie, euforie sau disforie la mulţi pacienţi, dar toleranţa la efectele sale neuropsihiatrice se dezvoltă în câteva săptămâni la majoritatea. Zidovudina INRT poate provoca anemie şi neutropenie, iar tenofovirul poate provoca nefrotoxicitate. IP sunt asociate cu dislipidemii şi pot creşte riscul de infarct miocardic.

ART în situaţii speciale

Sarcina

Toate femeile însărcinate trebuie recomandate în mod obişnuit pentru testarea HIV într-un stadiu incipient al sarcinii, cu teste rapide pentru cele care se prezintă în timpul travaliului sau imediat după travaliu. Numărul de CD4 scade cu aproximativ 25% în timpul sarcinii din cauza hemodiluţiei. Cursul progresiei bolii HIV nu este alterat de sarcină. Pre-ART, rata de transmitere de la mamă la copil a fost de 15-40%, ratele fiind influenţate de mai mulţi factori (vezi Caseta 14.3, p. 391).

ART a redus dramatic riscul de transmitere a HIV de la mama la copil la mai putin de 1%. Toate femeile însărcinate care se califică pentru ART pentru propria sănătate ar trebui să înceapă tratamentul la începutul celui de-al doilea trimestru. Dacă au o boală severă, ar trebui să înceapă TAR în primul trimestru. Două strategii de TAR sunt utilizate în prezent

pentru a preveni transmiterea de la mamă la copil pentru femeile care nu necesită încă TAR în curs de desfășurare: începerea TAR standard și întreruperea la naștere sau după înțărcare; sau zidovudină în monoterapie, începută de obicei la 28 de săptămâni, crescută cu nevirapină în doză unică la naștere. Ultima abordare este utilizată pe scară largă în țările cu venituri mici și medii. Un studiu controlat randomizat este în curs de desfășurare pentru a evalua care strategie este mai eficientă.

Operația cezariană este asociată cu un risc mai scăzut de transmitere de la mamă la copil decât nașterea vaginală, dar modul de naștere nu afectează riscul de transmitere dacă încărcătura virală este suprimată pe TAR.

HIV se transmite și prin alăptare. În țările cu venituri mari, se recomandă, în general, hrănirea cu formulă exclusivă. Cu toate acestea, în mediile cu resurse sărace, hrănirea cu lapte praf este asociată cu un risc de morbiditate și mortalitate infantilă, ceea ce poate anula beneficiul de a nu transmite HIV la sugar. În plus, s-a demonstrat că furnizarea de antiretrovirale la sugar (de obicei în monoterapie cu nevirapină) în timp ce alăptează s-a dovedit că reduce riscul de transmitere. Prin urmare, alăptarea este acum încurajată în mediile cu resurse sărace. Sugarii ar trebui să fie alăptați exclusiv la sân pentru primul

6 luni, deoarece hrănirea mixtă (cu formulă sau solide) este asociată cu un risc mai mare de transmitere.

Diagnosticul HIV în copilărie necesită detectarea ARN HIV prin PCR, deoarece anticorpii materni împotriva HIV, care persistă până la 15 luni, vor da un rezultat fals pozitiv la testele de anticorpi. În mod ideal, PCR ar trebui efectuată în decurs de 6 săptămâni de la naștere pentru a facilita inițierea timpurie a TAR, care este recomandată tuturor copiilor, indiferent de procentul CD4 sau stadiul clinic al acestora. Dacă copilul este alăptat, PCR-ul trebuie repetat la 2 săptămâni după înțărcare.

Profilaxia post-expunere

Profilaxia post-expunere (PEP) este recomandată atunci când riscul este considerat a fi semnificativ după o evaluare atentă a riscului, atât în medii profesionale, cât și non-profesionale. Prima doză trebuie administrată cât mai curând posibil, de preferință în 6-8 ore. Nu are rost să începem PEP după 72 de ore. Majoritatea ghidurilor recomandă INRT duble pentru expunerile cu risc scăzut, cu adăugarea fie a unui IP, fie a efavirenzului în expunerile cu risc ridicat (vezi Casetele 14.2 și 14.3, p. 391). Tenofovir împreună cu emtricitabină este cea mai utilizată combinație duală NRTI, deoarece este bine tolerată și bine studiată în studiile de profilaxie pre-expunere. PEP nu trebuie administrat dacă persoana expusă este infectată cu HIV. Testarea anticorpilor HIV

Infecția HIV la bătrânețe

Epidemiologie: populația infectată cu HIV îmbătrânește din cauza efectelor de prelungire a vieții ale ART.

Imunitatea: declinul legat de vârstă crește riscul de infecții. Numărul de CD4 scade mai rapid pe măsură ce vârsta crește peste 40 de ani, ceea ce duce la o progresie mai rapidă a bolii. Răspunsurile CD4 la ART scad odată cu vârsta.

Demență: HIV provoacă atrofie cerebrală și tulburări neurocognitive; prin urmare, demența este mai frecventă și mai severă decât la vârstnicii neinfectați cu HIV.

Boli vasculare: HIV este asociat cu un risc crescut, exacerbat de unele antiretrovirale care cresc riscul de boli vasculare prin cauzarea dislipidemiei sau rezistentei la insulina.

Polifarmacie: tratarea comorbidităților este complexă datorită numeroaselor interacțiuni medicamentoase cu antiretrovirale. Ar trebui efectuată la 6, 12 și 24 de săptămâni după expunere.

Prevenirea HIV

Un vaccin eficient împotriva HIV rămâne evaziv din cauza diversității genetice extinse a HIV și a lipsei unui virus atenuat sigur. Măsurile de prevenire a transmiterii HIV sunt prezentate în Caseta 14.22.

Măsuri de prevenire a transmiterii HIV

Sexual

Programe de educație sexuală în școli

Centre de consiliere și testare voluntară ușor accesibile

Promovarea practicilor sexuale mai sigure (întârzierea debutului sexual, folosirea prezervativelor, mai puțini parteneri sexuali)

Tratamentul ART eficient al persoanelor infectate cu HIV

Profilaxia pre-expunere pentru grupurile cu risc ridicat

circumcizia masculină

Parenteral

Transmiterea produselor sanguine: chestionar donator, screening de rutină a sângelui donat

Consumul de droguri injectabile: educație, schimb de ace/seringi, evitarea „galeriilor de tragere”, programe de întreținere cu metadonă

perinatal

Testarea prenatală a anticorpilor HIV de rutină „opt-out”.

Măsuri pentru reducerea transmisiei verticale (pag. 409)

Ocupațional

Educație/instruire: precauții universale, evitarea rănilor prin înțepături cu ace

Profilaxia post-expunere

Informații suplimentare

Site-uri web cu ghiduri clinice actualizate

http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/ http://www.bhiva.org/ClinicalGuidelines.aspx http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/

GR Scott

Infecții cu transmitere sexuală

15

Virusul papiloma uman și verucile anogenitale 425

Molluscum contagiosum 426

Hepatita virală 426

Pielea penisului (retrage prepuțul dacă este prezent) veruci genitale

Ulcere Fiți conștienți de caracteristicile anatomice normale, cum ar fi papilele coronale,

sau glande proeminente sebacee sau parafrenale

Papilele coronale A

Pielea din jurul inghinului și scrotului

Negi Tinea cruris

Glandele inghinale Mărire semnificativă

Conținutul scrotal

Mase anormale sau sensibilitate (epididimo-orhită)

Zona pubiană

Pthirus pubis (păduchi de crab)

3 Meat uretral

Zona perianală

(Bărbații care fac sex cu bărbați și bărbați heterosexuali)

Observare

Rect

(bărbați care fac sex cu bărbați care practică relații sexuale anale receptive)

Gură

Ochi

Articulații

Piele:

Erupție cutanată de sifilis secundar Scabie

Manifestări ale infecției cu HIV (cap. 14)

'Un Proctoscop

O proctită

Prima urina golită (FVU) este specimenul de alegere pentru testul combinat de amplificare a acidului nucleic (NAAT) pentru gonoree și chlamydia

Alternativ, pentru gonoree, un tampon uretral placat direct pe un mediu selectiv, cum ar fi modificat

Orașul New York (MNYC), sau trimis într-un mediu de transport adecvat, poate fi cultivat pentru a permite evaluarea

sensibilități antimicrobiene

Test serologic pentru sifilis (STS), de exemplu imunotestul enzimatic (EIA) pentru anticorpul imunoglobulinei antitreponemice (Ig) G

Testul virusului imunodeficienței umane (HIV) (vezi nota)

Investigații pentru ITS la bărbații care întrețin sex cu bărbați

FVU,* și tampoane faringiene și rectale pentru NAAT combinat pentru gonoree și chlamydia

STS (testarea repetată poate fi necesară în cazul rezultatelor negative ale testului în primele câteva săptămâni după expunere)

Teste serologice pentru hepatita A/B (în vederea vaccinării dacă sunt seronegative)

Testul HIV (vezi nota)

*Se poate depune un tampon uretral dacă pacientul nu poate urina.

Testarea HIV

Ar trebui să fie întotdeauna o practică standard să se ofere testarea HIV ca parte a screening-ului pentru ITS (infectie cu transmitere sexuală), deoarece beneficiile diagnosticului precoce depășesc alte considerații. Consilierea pre-testare extinsă nu este necesară în majoritatea cazurilor, dar este important să se stabilească căi eficiente de trimitere a pacienților cu risc ridicat pentru care clinicianul dorește sprijin de specialitate și pentru cei diagnosticați ca HIV pozitivi.

Tampon cervical sau vaginal obținut de medic sau tampon vaginal auto-prelevat pentru NAAT combinat pentru gonoree și chlamydia

Alternativ, pentru gonoree, tampoanele cervicale și uretrale placate direct pe un mediu selectiv, cum ar fi MNYC, sau trimise în mediu de transport adecvat, pot fi cultivate pentru a permite

Cei expuși unui risc deosebit de ITS

Lucrători sexuali, bărbați și femei

Clienții lucrătorilor sexuali

Bărbații care fac sex cu bărbați

Consumatorii de droguri injectabile (sex pentru bani sau droguri) și partenerii acestora

Călători frecventi

*Adaptat după OMS/UNAIDS, 1997.

evaluarea antimicrobiene

sensibilități

Suport umed pentru microscopie sau tampon vaginal înalt (HVS) pentru cultura de Trichomonas

STS, de exemplu EIA pentru anticorpul IgG antitreponemic

Testul HIV (vezi nota)

Infecțiile cu transmitere sexuală (ITS) sunt un grup de afecțiuni contagioase al căror mod principal de transmitere este prin activitatea sexuală intimă care implică membranele mucoase umede ale penisului, vulvei, vaginului, colului uterin, anusului, rectului, gurii și faringelui, împreună cu suprafețele pielii adiacente. O gamă largă de infecții pot fi transmise pe cale sexuală, inclusiv sifilis, gonoree, virusul imunodeficienței umane (HIV), herpes genital, veruci genitale, chlamydia și tricomoniaza. Vaginoza bacteriană și candidoza genitală nu sunt considerate ITS, deși sunt cauze frecvente ale secrețiilor vaginale la femeile active sexual. Chancroid, limfogranulomul venereu (LGV) și granulomul inghinal sunt de obicei observate în țările tropicale. Virusurile hepatitei A, B, C și D (p. 948) pot fi dobândite pe cale sexuală, precum și pe alte căi.

Organizația Mondială a Sănătății estimează că 448 de milioane de ITS vindecabile (Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, gonoree și sifilis) apar în întreaga lume în fiecare an. În Regatul Unit, în 2010, cele mai frecvente ITS tratabile diagnosticate au fost

chlamydia (mai mult de 200 000 de cazuri) și gonoreea (19 000 de cazuri). Negii genitali sunt a doua cea mai frecventă plângere observată în secțiile de medicină genito-urinară (GUM). Pe lângă faptul că provoacă în sine morbiditate, ITS pot crește riscul de transmitere sau dobândire a infecției cu HIV (cap. 14).

Deoarece infecția coincidență cu mai multe ITS este observată frecvent, clinicile GUM oferă în mod obișnuit un set complet de investigații la prima vizită a pacientului (p. 412-413), indiferent de motivul participării. În alte situații, o investigație mai puțin cuprinzătoare poate fi adecvată.

Amploarea examinării reflectă în mare măsură probabilitatea infecției cu HIV sau a sifilisului. Majoritatea heterosexualilor din Marea Britanie au un risc atât de scăzut de a face aceste infecții încât examinarea extragenitală de rutină nu este necesară. Acesta nu este cazul în părțile lumii în care HIV este endemic sau pentru bărbații care fac sex cu bărbați (HSH) în Marea Britanie. Cu alte cuvinte, amploarea examinării este determinată de istoricul sexual (caseta 15.1).

ABORDAREA PACIENȚILOR CU SUSPECT DE ITS

Pacienții preocupați de posibila dobândire a unei ITS sunt adesea anxioși. Personalul trebuie să fie prietenos, simpatic și liniștitor; ar trebui să aibă capacitatea de a pune

■ 15.1 Cum să faci un istoric sexual

În timpul vieții tale, partenerii tăi sexuali au fost bărbați, femei sau ambii?

Aveți un partener sexual obișnuit în prezent?

Daca da:

De cât timp sunteți împreună?

Când ai făcut sex ultima dată cu altcineva?

Daca nu:

Când ai făcut sex ultima dată?

A fost acesta un partener obișnuit sau ocazional?

Ai folosit/ai folosit prezervativ?

pacienții în largul lor, subliniind în același timp că participarea la clinică este confidențială. Istoricul se concentrează pe simptomele genitale, cu referire la ulcerații genitale, erupții cutanate, iritații, dureri, umflături și simptome urinare, în special disurie. La bărbați, clinicianul ar trebui să întrebe despre scurgeri uretrale, iar la femei, secreții vaginale, dureri pelvine sau dispareunie. Interogarea cu privire la starea generală de sănătate ar trebui să

includă istoricul menstrual și obstetric, citologia cervicală, medicația recentă, în special cu agenți antimicrobieni sau antivirali, ITS anterioară și alergie. Trebuie notat starea de imunizare pentru hepatita A și B, precum și informațiile despre consumul de droguri recreative și consumul de alcool.

Este imperativ o anamneză sexuală detaliată (vezi Caseta 15.1), deoarece aceasta informează clinicianul cu privire la gradul de risc pentru anumite infecții, precum și locurile specifice care ar trebui prelevate; de exemplu, probele rectale ar trebui prelevate de la bărbați care au avut sex anal neprotejat cu alți bărbați. Partenerii sexuali, fie bărbați sau femei, ocazionali sau obișnuiți, ar trebui înregistrați. Practicile sexuale – insertivă sau receptivă vaginale, anale, orogenitale sau oro-anale – trebuie remarcate, la fel ca și alegerea contracepției pentru femei și utilizarea prezervativului pentru ambele sexe.

ITS în timpul sarcinii

Multe ITS se pot transmite de la mamă la copil în timpul sarcinii, fie transplacentar, fie în timpul nașterii. Rezultatele posibile sunt evidențiate în Caseta 15.2.

ITS la copii

Prezența unei ITS la un copil poate indica un abuz sexual, deși transmiterea verticală poate explica unele prezentări în primii 2 ani. La un copil mai mare și la adolescenți, ITS poate fi rezultatul activității sexuale voluntare. Probleme specifice privind gestionarea ITS și a altor infecții în adolescență sunt discutate în Caseta 13.27 (p. 313).

PREZENTAREA PROBLEMELOR LA BĂRBAȚI

Secreții uretrale

În Marea Britanie, cele mai importante cauze ale secreției uretrale sunt gonoreea și chlamydia. Într-o minoritate semnificativă de cazuri, testele pentru ambele aceste infecții sunt negative, un scenariu denumit adesea uretrita nespecifică (NSU). Unele dintre aceste cazuri pot fi cauzate de Trichomonas vaginalis, virusul herpes simplex (HSV), micoplasme sau ureaplasme. O mică minoritate pare să nu aibă o etiologie infecțioasă.

Uretrita gonococică provoacă de obicei simptome în decurs de 7 zile de la expunere. Secreția este de obicei abundentă și purulentă. Uretrita chlamidială are o perioadă de incubație de 1-4 săptămâni și tinde să aibă simptome mai ușoare decât gonoreea; există totuși o suprapunere și trebuie căutată întotdeauna confirmarea microbiologică.

Investigatii

Un diagnostic prezumtiv de uretrită poate fi făcut dintr-un frotiu colorat cu Gram al exsudatului uretral (Fig. 15.1), care va demonstra un număr semnificativ de leucocite polimorfonucleare (> 5 pe câmp de mare putere). Un diagnostic de lucru al uretritei gonococice este pus dacă sunt observați diplococi intracelulari Gram negativi (GNDC); dacă nu se vede GNDC, se aplică o etichetă NSU.

Dacă microscopia nu este disponibilă, trebuie luate probe de urină și/sau tampoane și prescrise antimicrobiene empirice. O probă de urină de primă evacuare (FVU) trebuie prezentată pentru un test combinat de amplificare a acidului nucleic (NAAT) pentru gonoree și chlamydia; un tampon uretral este o alternativă dacă pacientul nu poate urina. Când se suspectează gonoree, trebuie trimis un tampon uretral pentru cultura și sensibilitatea antimicrobiană a Neisseria gonorrhoeae. Testele pentru alte cauze potențiale ale uretritei nu sunt efectuate de rutină.

Un tampon ar trebui să fie, de asemenea, luat din faringe, deoarece infecția gonococică aici nu este eradicată în mod fiabil prin terapia cu doză unică. În MSM, tampoane pentru

Fig. 15.1 Un frotiu uretral colorat cu Gram de la un bărbat cu uretrita gonococică. Diplococii Gram negativi sunt observați în leucocite polimorfonucleare.

gonoreea și chlamydia trebuie luate din rect.

management

Acest lucru depinde de epidemiologia locală și de disponibilitatea resurselor de diagnostic. Tratamentul este adesea prezumtiv, cu prescrierea de antimicrobiene multiple pentru a acoperi posibilitatea de gonoree și/sau chlamydia. Este probabil să includă un tratament cu doză unică pentru gonoree, care este de dorit deoarece elimină riscul de neaderență. Agenții recomandați pentru tratarea gonoreei variază în funcție de tiparele locale de rezistență antimicrobiană (p. 422). Tratamentul adecvat pentru chlamydia (p. 423) ar trebui, de asemenea, prescris deoarece infecția concomitentă este prezentă la până la 50% dintre bărbații cu gonoree. Uretrita non-gonococică, non-chlamydia, este tratată ca și pentru chlamydia.

Pacienții trebuie sfătuiți să evite contactul sexual până când se confirmă că orice infecție s-a rezolvat și, ori de câte ori este posibil, contactele sexuale recente trebuie urmărite. Sarcina de urmărire a contactelor - numită și notificarea partenerului - este cel mai bine îndeplinită de asistente medicale instruite din clinicile GUM; este o practică standard în Marea Britanie de a trata partenerii sexuali actuali ai bărbaților cu uretrita gonococică sau nespecifică fără a aștepta confirmarea microbiologică.

Dacă simptomele dispar, nu este necesar un test de rutină de vindecare, dar pacienții trebuie reintervievați pentru a confirma că nu au existat vărsături sau diaree imediate după tratament, că nu a existat niciun risc de reinfecție și că partenerii identificabili au solicitat sfatul medicului.

Mâncărime genitală și/sau erupție cutanată

Pacienții pot prezenta multe combinații de simptome penian/genitale, care pot fi acute sau cronice și infecțioase sau neinfecțioase. Caseta 15.3 oferă un ghid pentru diagnostic.

Balanita se referă la inflamația glandului penisului, extinzându-se adesea până la suprafața inferioară a prepuțului, caz în care se numește balanopostită. Prepuțul strâns și igiena precară pot fi factori agravanți. Candidoza este uneori asociată cu deficiență imunitară, diabet zaharat și utilizarea de antimicrobiene cu spectru larg, corticosteroizi sau medicamente antimitotice. Baia locală cu soluție salină este de obicei utilă, mai ales când nu se găsește nicio cauză.

Ulcerația genitală

Cea mai frecventă cauză a ulcerației este herpesul genital. În mod clasic, ulcerele dureroase multiple afectează glandul, sulcusul coronal sau diafisul penisului (Fig. 15.2), dar leziunile solitare apar rar. Ulcerele perianale pot fi observate la MSM. Diagnosticul se face prin răzuirea ușoară a materialului din leziuni și trimiterea acestuia într-un mediu de transport adecvat pentru cultura sau detectarea ADN-ului HSV prin reacția în lanț a polimerazei (PCR). Din ce în ce mai mult, laboratoarele vor testa și Treponema pallidum prin PCR.

În Marea Britanie, posibilitatea apariției sifilisului sau a oricărei alte ITS ulceroase este mult mai puțin probabilă, cu excepția cazului în care pacientul este un HSH și/sau a avut un partener sexual dintr-o regiune în care ITS tropicale sunt mai frecvente. Leziunea clasică

15

15.3 Diagnosticul diferențial de mâncărime genitală și/sau erupție cutanată la bărbați

Fig. 15.2 Infecția cu herpes simplex penian (HSV-2).

al sifilisului primar (chancrul) este unic, nedureros și indurat; cu toate acestea, leziunile multiple sunt observate rar și șancrele anale sunt adesea dureroase. Diagnosticul se face în clinicile GUM prin microscopie întunecată și/sau PCR pe un tampon de la un șancru, dar în alte situații prin teste serologice pentru sifilis (p. 420). Alte cauze infecțioase rare observate în Marea Britanie includ virusul varicelo-zoster (pag. 316) și traume cu infecție secundară. ITS tropicale, cum ar fi chancroiul, LGV și granulomul inghinal, sunt descrise în Caseta 15.12 (p. 424). Cauzele inflamatorii includ sindromul Stevens-Johnson (pag. 1264 și 1302), sindromul Behget (pag. 1107) și reacții la medicamente fixe. La pacienții în vârstă, trebuie luate în considerare afecțiunile maligne și pre-maligne, cum ar fi carcinomul cu celule scuamoase și eritroplazia Queyrat (carcinom intra-epidermic).

umflături genitale

Cea mai frecventă cauză a „nodulilor” genitale sunt verucile (p. 425). Acestea se găsesc în mod clasic în zonele de frecare în timpul sexului, cum ar fi pielea parafrenală și prepuțul penisului. Negii pot fi observați, de asemenea, în meatul uretral și mai rar pe tija sau în jurul bazei penisului. Negii perianali sunt surprinzător de frecvente la bărbații care nu fac sex anal.

Diagnosticul diferențial include moluscum contagiosum și etichete cutanate. Adolescenții băieți pot confunda caracteristicile anatomice normale precum papilele coronale (p. 412), glandele parafrenale sau glandele sebacee (petele Fordyce) cu negii.

Proctită la bărbații care fac sex cu bărbați

ITS care pot provoca proctită la MSM includ gonoreea, chlamydia, herpesul și sifilisul. Sub-tulpinile de Chlamydia trachomatis care cauzează LGV (L1-3) au fost asociate cu focare de proctită severă în Europa de Nord, inclusiv în Marea Britanie. Simptomele includ scurgeri anale mucopurulente, sângerare rectală, durere și tenesmus.

Examenul poate evidenția mucop și eritem cu sângerare de contact (p. 412). În plus față de testele de diagnostic de la pagina 412, un test PCR pentru HSV și o solicitare de identificare a tulpinii LGV ar trebui aranjate dacă este detectată infecția cu chlamydia. Tratamentul se adresează infecțiilor individuale (vezi mai jos).

MSM poate prezenta, de asemenea, simptome gastrointestinale de la infecția cu organisme precum Entamoeba histolytica (p. 367), Shigella spp. (pag. 345), Campylobacter spp. (p. 342) și Cryptosporidium spp. (pag. 369).

PREZENTAREA PROBLEMELOR LA FEMEI

scurgeri vaginale

Secrețiile vaginale naturale pot varia considerabil, mai ales sub influențe hormonale diferite, cum ar fi pubertatea, sarcina sau contracepția prescrisă. O modificare bruscă sau recentă a secreției, mai ales dacă este asociată cu alterarea culorii și/sau mirosului, sau a mâncărimii/iritarea vulvei, este mai probabil să indice o cauză infecțioasă decât o schimbare treptată sau de lungă durată.

Epidemiologia locală este deosebit de importantă atunci când se evaluează cauzele posibile. În Marea Britanie, cele mai multe cazuri de scurgeri vaginale nu se transmit pe cale sexuală, fiind datorate fie infecției cu candidoză, fie vaginozei bacteriene (BV). La nivel mondial, cea mai frecventă ITS tratabilă care provoacă secreții vaginale este trichomonaza; alte posibilități includ gonoreea și chlamydia. HSV poate provoca secreții crescute, deși durerile vulvare și disuria sunt de obicei simptomele predominante. Cauzele neinfecțioase includ tampoanele reținute, malignitatea și/sau fistulele.

Examinarea cu speculum permite adesea un diagnostic relativ precis, cu un tratament adecvat de urmat (Caseta 15.4). Dacă secreția este omogenă și de culoare albă aproape, pH-ul vaginal este mai mare de 4,5, iar microscopia cu colorație Gram evidențiază lactobacili puțini sau absenți cu un număr semnificativ de organisme Gram-variabile, dintre care unele pot acoperi celulele scuamoase vaginale (așa-numitele celule Clue, Fig. 15 BV), diagnosticul este probabil. Dacă există eritem vulval și vaginal, secreția este de natură cută, pH-ul vaginal este mai mic de 4,5, iar microscopia cu colorație Gram evidențiază spori fungici și pseudohife, diagnosticul este candidoză. Trichomonaza tinde să provoace o scurgere abundentă galbenă sau verde și este de obicei asociată cu o inflamație vulvovaginală semnificativă. Diagnosticul se face prin observarea mobilului

protozoare flagelate pe o lamă de microscopie umedă de material vaginal.

Dacă examinarea arată că scurgerea este de origine cervicală, posibilitatea de infecție cu chlamydia sau gonococ este crescută și trebuie luate tampoane cervicale sau vaginale adecvate (p. 413). În plus, colorația Gram a materialului cervical și uretral poate evidenția GNDC, permițând administrarea unui tratament prezumtiv pentru gonoree. Dacă se suspectează cervicita gonococică, trebuie luate și tampoane din faringe și rect; infecțiile de

la aceste locuri nu sunt eradicate în mod fiabil prin terapia cu doză unică și, prin urmare, va fi necesar un test de vindecare.

Clinicile GUM din Marea Britanie le pot oferi femeilor active sexual care prezintă scurgeri vaginale un screening pentru ITS (p. 413). În alte situații, cum ar fi îngrijirea primară sau ginecologia, testarea pentru chlamydia și gonoree poate fi luată în considerare la femeile tinere (< 25 de ani), la cele care și-au schimbat partenerul recent și la cele care nu folosesc o metodă contraceptivă de barieră, chiar dacă din punct de vedere clinic se suspectează o cauză a scurgerii non-ITS.

Tratamentul infecțiilor care provoacă secreții vaginale este prezentat în Caseta 15.4.

Dureri abdominale inferioare

Boala inflamatorie pelvină (PID, infecție sau inflamație a trompelor uterine și a structurilor înconjurătoare) face parte din diagnosticul diferențial extins al durerii abdominale inferioare la femei, în special la cele care sunt active sexual. Posibilitatea de BIP este crescută dacă, pe lângă durerea acută/subacută, există dispareunie, scurgeri vaginale anormale și/sau sângerare. Pot exista, de asemenea, caracteristici sistemice, cum ar fi febra și starea de rău. La examinare, durerea abdominală inferioară este de obicei bilaterală, iar examinarea vaginală evidențiază sensibilitate anexală cu sau fără excitație cervicală. Din păcate, un diagnostic definitiv poate fi pus doar prin laparoscopie. Trebuie efectuat un test de sarcină (precum și testele de diagnostic de la p. 413) deoarece diagnosticul diferențial include sarcina ectopică.

Antibioticele cu spectru larg, inclusiv cele active împotriva gonoreei și chlamidiei, cum ar fi ofloxacina și metronidazolul, trebuie prescrise dacă se suspectează PID, împreună cu analgezie adecvată. Întârzierea tratamentului crește probabilitatea apariției sechelelor adverse, cum ar fi formarea abceselor și cicatricile tubare care pot duce la sarcină ectopică sau infertilitate. Internarea în spital poate fi indicată pentru simptome severe.

Ulcerația genitală

Cea mai frecventă cauză a ulcerației este herpesul genital. În mod clasic, ulcerele dureroase multiple afectează introitusul, labiile și perineul, dar leziunile solitare apar rar. Limfadenopatia inghinală și caracteristicile sistemice, cum ar fi febra și starea de rău, sunt mai frecvente decât la bărbați. Diagnosticul se face prin răzuirea ușoară a materialului din leziuni și trimiterea acestuia într-un mediu de transport adecvat pentru cultura sau detectarea ADN-ului HSV prin PCR. Din ce în ce mai mult, laboratoarele vor testa și astfel de probe pentru Treponema pallidum prin PCR. În Marea Britanie, posibilitatea oricărei alte ITS ulceroase este puțin probabilă, cu excepția cazului în care pacientul a avut un partener sexual dintr-o regiune în care ITS tropicale sunt mai frecvente (vezi Caseta 15.12, p. 424).

Cauzele inflamatorii includ lichenul scleros, sindromul Stevens-Johnson (p. 1264 și 1302), sindromul Behget (p. 1119) și reacțiile la medicamente fixe. La pacienții mai în vârstă,

trebuie luate în considerare afecțiunile maligne și pre-maligne, cum ar fi carcinomul cu celule scuamoase.

umflături genitale

Cea mai frecventă cauză a „nodulilor” genitale sunt verucile. Acestea se găsesc în mod clasic în zonele de frecare în timpul sexului, cum ar fi fourchette și perineu. Negii perianali sunt surprinzător de frecvente la femeile care nu fac sex anal.

Diagnosticul diferențial include moluscum contagiosum, etichete cutanate și papilele normale sau glandele sebacee.

Dureri vulvare cronice și/sau mâncărimi

Femeile pot prezenta o serie de simptome cronice care pot fi intermitente sau continue (Caseta 15.5).

Candidoza recurentă poate duce la hipersensibilitate la antigenele candidoze, mâncărimea și eritemul devin mai proeminente decât secreția crescută. Un tratament eficient poate necesita antifungice orale obișnuite, de exemplu fluconazol 150 g o dată la 2-4 săptămâni plus o cremă combinată antifungică/corticosteroizi, cum ar fi Daktacort sau Canesten HC.

PREVENIREA ITS

Depistarea cazurilor

Diagnosticul precoce și tratamentul facilitat de identificarea activă a cazului va contribui la reducerea răspândirii infecției prin limitarea perioadei de infectare; depistarea și tratarea partenerilor sexuali va reduce, de asemenea, riscul de reinfecție. Din păcate, majoritatea persoanelor cu o ITS sunt asimptomatice și, prin urmare, este puțin probabil să solicite asistență medicală. Îmbunătățirea accesului la diagnostic în asistența primară sau în mediile non-medicale, în special prin teste oportuniste, poate ajuta. Cu toate acestea, impactul intervenției medicale numai prin acces îmbunătățit este probabil să fie mic.

Schimbarea comportamentului

Prevalența ITS este determinată în mare măsură de comportamentul sexual. Prevenția primară cuprinde eforturile de a întârzia debutul activității sexuale și de a limita numărul de parteneri sexuali ulterior. Încurajarea utilizării metodelor de barieră de contracepție va contribui, de asemenea, la reducerea riscului de transmitere sau dobândire a ITS. Acest lucru este deosebit de important în contextul „concurenței sexuale”, unde relațiile sexuale se suprapun.

Din păcate, există dovezi contradictorii cu privire la care (dacă există) intervenții pot reduce activitatea sexuală. Cunoașterea în sine nu se traduce în schimbarea comportamentului, iar problemele mai ample, cum ar fi modelul slab al rolului parental, stima de sine scăzută, presiunea grupului de egali în contextul sexualizării crescute a societăților noastre,

dezechilibrul puterii de gen și homofobia, toate trebuie abordate. În întreaga lume, există o nevoie critică de a le permite femeilor să se protejeze de activitățile sexuale masculine indisciplinate și coercitive. Colapsul economic și frământările războiului duc în mod regulat la situații în care femeile sunt violate sau trebuie să se prostitueze pentru a se hrăni pe ei și pe copiii lor, iar incapacitatea de a negocia sex sigur crește riscul lor de a contracta ITS, inclusiv HIV.

Sifilis dobândit

Sifilis precoce

Sifilisul primar

Perioada de incubație este de obicei între 14 și 28 de zile, cu un interval de 9-90 de zile. Leziunea primară sau șancrul (Fig. 15.4) se dezvoltă la locul infecției, de obicei în zona genitală. Se dezvoltă o maculă roșie plictisitoare, devine papulară și apoi se erodează pentru a forma un ulcer indurat (chancru). Ganglionii limfatici inghinali drenați pot deveni moderat măriți, mobili, discreti și cauciuc. Șancrul și ganglionii limfatici sunt atât nedureroase, cât și nesensibile, cu excepția cazului în care există infecție concomitentă sau secundară. Fără tratament, șancrul se va rezolva în 2-6 săptămâni pentru a lăsa o cicatrice subțire atrofică.

Se pot dezvolta șancre pe peretele vaginal și pe colul uterin. Șancrele extragenitale se găsesc la aproximativ 10% dintre pacienți, afectând locuri precum degetul, buza, limba, amigdalele, mamelonul, anusul sau rectul. Șancrele anale seamănă adesea cu fisurile și pot fi dureroase.

Sifilis secundar

Aceasta apare la 6-8 săptămâni după dezvoltarea șancrului, când treponemele se diseminează pentru a produce o boală multisistem. Caracteristicile constituționale, cum ar fi febra ușoară, starea de rău și durerea de cap, sunt frecvente. Peste 75% dintre pacienți prezintă o erupție cutanată pe trunchi și membre care poate implica ulterior palmele și tălpile; aceasta este inițial maculară, dar evoluează către forme maculopapulare sau papulare, care sunt generalizate, simetrice și non-iritante. Mai târziu se pot forma solzi pe papule. Erupția cutanată afectează trunchiul și membrele proximale și, în mod caracteristic, implică palmele, tălpile și fața. Leziuni

sunt roșii, transformându-se într-un gri „pistol-metal” pe măsură ce se rezolvă. Fără tratament, erupția poate dura până la 12 săptămâni. Condilomata lata (papulele care se unesc cu plăci) se pot dezvolta în locuri calde și umede, cum ar fi vulva sau zona perianală.

Limfadenopatia generalizată nesensibilă este prezentă la peste 50% dintre pacienți. Leziunile mucoase, cunoscute sub numele de pete mucoase, pot afecta organele genitale, gura, faringele sau laringele și sunt în esență papule modificate, care se erodează. Rareori, confluența produce „ulcere ale urmei de melc” caracteristice în gură.

Alte caracteristici, cum ar fi meningita, paralizia nervilor cranieni, uveita anterioară sau posterioară, hepatita, gastrita, glomerulonefrita sau periostita, sunt uneori observate. Implicarea neurologică poate fi mai frecventă la pacienții HIV pozitivi.

Diagnosticul diferențial al sifilisului secundar poate fi extins, dar în contextul unei suspecte de ITS, infecția primară cu HIV este cea mai importantă condiție alternativă de luat în considerare (vezi cap. 14). Afecțiunile non-IST care imită erupția cutanată includ psoriazisul, pitiriazisul roze, scabie, reacția alergică la medicamente, eritemul multiform și tinea versicoloră.

Manifestările clinice ale sifilisului secundar se vor rezolva fără tratament, dar pot apărea recidive, de obicei în primul an de infecție. După aceea, boala intră în faza de latență.

Sifilis latent

Această fază este caracterizată prin prezența serologiei pozitive pentru sifilis sau a anomaliilor de diagnostic ale lichidului cefalorahidian (LCR) ale neurosifilisului la un pacient netratat, fără nicio dovadă de boală clinică. Se împarte în latență precoce (în decurs de 2 ani de la infecție), când sifilisul se poate transmite pe cale sexuală și latență tardivă, când pacientul nu mai este infecțios sexual. Transmiterea sifilisului de la o femeie însărcinată la făt, și mai rar prin transfuzie de sânge, este posibilă timp de câțiva ani după infecție.

Sifilis tardiv

Sifilis latent tardiv

Acest lucru poate persista mulți ani sau pe viață. Fără tratament, este de așteptat ca peste 60% dintre pacienți să sufere puțin sau deloc rău de sănătate. Prescripția coincidență de antibiotice pentru alte boli, cum ar fi infecțiile tractului respirator sau ale pielii, poate trata sifilisul latent în mod întâmplător.

Sifilis terțiar benign

Aceasta se poate dezvolta între 3 și 10 ani după infecție, dar acum este rar întâlnită în Marea Britanie. Pielea, mucoasele, oasele, mușchii sau viscerele pot fi implicate. Trăsătura caracteristică este o leziune granulomatoasă cronică numită gumă, care poate fi unică sau multiplă. Vindecarea cu formarea de cicatrici poate afecta funcția structurii afectate. Leziunile cutanate pot lua forma unor noduli sau ulcere, în timp ce leziunile subcutanate se pot ulcera cu o scurgere gumosă. Vindecarea are loc lent, cu formarea de cicatrici caracteristice din hârtie absorbantă. Leziunile mucoasei pot apărea în gură, faringe, laringe sau sept nazal, apărând ca ulcere perforate. De o importanță deosebită este implicarea

gingioasă a limbii, vindecarea căreia poate duce la leucoplazie cu riscul aferent de modificări maligne. Au fost descrise gingii ale tibiei, craniului, claviculei și sternului, precum și implicarea creierului, măduvei spinării, ficatului, testiculelor și, rar, a altor organe. Rezolvarea bolii active ar trebui să urmeze tratamentului, deși unele leziuni tisulare pot fi permanente. Se poate observa o hemoglobinurie paroxistică rece (p. 1031).

Sifilisul cardiovascular

Aceasta poate apărea la mulți ani după infecția inițială. Aortita, care poate implica valva aortică și/sau ostia coronariană, este caracteristica cheie. Caracteristicile clinice includ incompetența aortică, angina și anevrismul de aortă (p. 603). Afecțiunea afectează de obicei aorta ascendentă și uneori arcul aortic; anevrismul aortei descendente este rar. Tratamentul cu penicilină nu va corecta leziunile anatomice și poate fi necesară o intervenție chirurgicală.

Neurosifilis

Acest lucru poate dura și ani să se dezvolte. Infecția asimptomatică este asociată cu anomalii LCR în absența semnelor clinice. Boala meningovasculară, tabes dorsalis și paralizia generală a nebunului constituie formele simptomatice (p. 1209). Neurosifilisul și sifilisul cardiovascular pot coexista și uneori sunt denumite sifilis cuaternar.

Sifilisul congenital

Sifilisul congenital este rar acolo unde se practică screening-ul serologic prenatal. Tratamentul antisifilitic în sarcină tratează fătul, dacă este infectat, precum și mama.

Infecția treponemică poate da naștere la o varietate de rezultate după 4 luni de gestație, când fătul devine imunocompetent:

avort spontan sau naștere mortină, prematur sau la termen

nașterea unui copil sifilitic (un copil foarte bolnav cu hepatosplenomegalie, erupție buloasă și poate pneumonie)

nașterea unui copil care dezvoltă semne de sifilis congenital precoce în primele câteva săptămâni de viață (caseta 15.7)

nașterea unui copil cu infecție latentă care fie rămâne bine, fie dezvoltă sifilis/stigmate congenitale mai târziu în viață (vezi Caseta 15.7).

Investigații în cazurile adulților

Treponema pallidum poate fi identificat în serul colectat din șancre sau din leziuni umede sau erodate în sifilisul secundar utilizând un microscop cu câmp întunecat, un test cu anticorpi fluorescenți direct sau PCR.

Testele serologice pentru sifilis sunt enumerate în Caseta 15.8. Multe centre folosesc EIA treponemale pentru anticorpii IgG și IgM pentru a detecta sifilisul. EIA pentru IgM antitreponemic devine pozitiv la aproximativ 2 săptămâni, în timp ce testele non-treponemice devin pozitive la aproximativ 4 săptămâni după sifilisul primar. Toate rezultatele pozitive la pacienții asimptomatici trebuie confirmate prin teste repetate.

Reacții biologice fals pozitive apar ocazional; acestea sunt cel mai frecvent observate la laboratorul de cercetare a bolilor venerice (VDRL) sau testele rapide de reagină plasmatică (RPR) (când testele treponemale vor fi negative). Reacțiile fals pozitive acute pot fi asociate cu infecții, cum ar fi mononucleoza infecțioasă, varicela și malaria și pot apărea și în timpul sarcinii. Reacțiile cronice fals pozitive pot fi asociate cu boli autoimune. Rezultate fals negative pentru testele non-treponemice pot fi găsite în sifilisul secundar

deoarece nivelurile extrem de ridicate de anticorpi pot preveni formarea rețelei anticorp-antigen necesară pentru vizualizarea reacției de floculare (fenomenul prozonă).

În sifilisul terțiar benign și cardiovascular, trebuie luată în considerare examinarea LCR, deoarece boala neurologică asimptomatică poate coexista. LCR trebuie examinat, de asemenea, la pacienții cu semne clinice de neurosifilis (p. 1209) și la sifilisul congenital atât precoce, cât și tardiv. STS pozitiv poate fi găsit la pacienții care sunt investigați pentru boli neurologice, în special demență. În multe cazuri, serologia reflectă infecția anterioară fără legătură cu plângerea prezentă, mai ales când titrurile sunt scăzute. Examinarea LCR este uneori necesară.

Radiografia toracică, electrocardiograma (ECG) și ecocardiograma sunt utile în investigarea sifilisului cardiovascular. Biopsia poate fi necesară pentru a diagnostica guma.

Treponematozele endemice, precum viciul, sifilisul endemic (neveneric) (bejel) și pinta (pp. 332-333), sunt cauzate de treponeme care nu se pot distinge morfologic de T. pallidum și nu pot fi diferențiate prin teste serologice. Un test VDRL sau RPR poate ajuta la elucidarea diagnosticului corect, deoarece adulții cu vișană târzie au de obicei titruri scăzute.

Investigații în cazul suspectării de sifilis congenital

Anticorpii materni transferați pasiv de la o mamă tratată adecvat pot da naștere la teste serologice pozitive la copilul ei. În această situație, non-treponemic

Teste serologice pentru sifilis

Teste netreponemale (nespecifice).

Testul Laboratorului de Cercetare a Bolilor Venerice (VDRL).

Test rapid de reagină plasmatică (RPR).

Teste de anticorpi treponemici (specifici).

Imunotestul enzimatic pe bază de antigen treponemic (EIA) pentru IgG și IgM

Testul de hemaglutinare T. pallidum (TPHA)

Testul de aglutinare a particulelor de T. pallidum (TPPA)

Testul fluorescent absorbit de anticorpi treponemici (FTA-ABS).

testele ar trebui să devină negative în 3-6 luni de la naștere. Un test EIA pozitiv pentru IgM antitreponemic sugerează sifilis congenital precoce. Un diagnostic de sifilis congenital impune investigarea mamei, a partenerului ei și a oricăror frați.

management

Penicilina este medicamentul de elecție. În prezent, se recomandă o singură doză de 2,4 megaunități de penicilină benzatină intramusculară pentru sifilisul precoce (durata < 2 ani), fiind recomandate trei doze la intervale săptămânale în sifilisul tardiv. Doxiciclina este indicată pacienților alergici la penicilină, cu excepția sarcinii (vezi mai jos). Azitromicina este o altă alternativă. Toți pacienții trebuie urmăriți pentru a se asigura vindecarea, iar notificarea partenerului este de o importanță deosebită. Rezolvarea semnelor clinice în sifilisul precoce cu titruri în scădere pentru testele non-treponemice, de obicei la niveluri nedetectabile în 6 luni pentru sifilisul primar și 12-18 luni pentru sifilisul secundar, este un indicator al tratamentului de succes. Testele specifice de anticorpi treponemici pot rămâne pozitive pe viață. La pacienții care au avut sifilis de mulți ani, poate exista un răspuns serologic redus după tratament.

Sarcina

Penicilina este tratamentul de elecție în timpul sarcinii. Stearatul de eritromicină poate fi administrat dacă există hipersensibilitate la penicilină, dar traversează prost placenta; copilul nou-născut trebuie, prin urmare, să fie tratat cu o cură de penicilină și trebuie luată în considerare retragerea mamei. Unii specialiști recomandă mamelor însărcinate desensibilizarea la penicilină, astfel încât penicilina să poată fi administrată în timpul toleranței temporare. Autorul a prescris cu succes ceftriaxonă 250 mg IM timp de 10 zile în această situație. Bebelușii trebuie tratați în spital cu ajutorul unui medic pediatru.

Reacții la tratament

Anafilaxia. Penicilina este o cauză comună; facilitățile la fața locului ar trebui să fie disponibile pentru management (p. 91).

Reacția Jarisch-Herxheimer. Aceasta este o reacție febrilă acută care urmează tratamentului și se caracterizează prin dureri de cap, stare de rău și mialgie; se rezolvă în 24 de ore. Este frecventă în sifilisul timpuriu și rar în sifilisul târziu. Suferința fetală sau travaliul prematur pot apărea în timpul sarcinii. Reacția poate provoca, de asemenea, agravarea bolii

neurologice (ocluzia arterei cerebrale) sau oftalmice (uveită, nevrita optică), ischemie miocardică (inflamația ostiilor coronariene) și stenoză laringiană (umflarea unei gingii). Prednisolon

Se recomandă 10-20 mg pe cale orală de trei ori pe zi timp de 3 zile pentru a preveni reacția la pacienții cu aceste forme de boală; tratamentul antisifilitic poate fi început la 24 de ore după introducerea corticosteroizilor. În situații cu risc ridicat este înțelept să inițiezi terapia în spital.

• Reacția procaină. Teama de moarte iminentă apare imediat după injectarea accidentală intravenoasă de penicilină procaină și poate fi asociată cu halucinații sau convulsii. Simptomele sunt de scurtă durată, dar sunt necesare asigurări verbale și uneori reținere fizică. Reacția poate fi prevenită prin aspirație înainte de injectarea intramusculară pentru a se asigura că acul nu se află într-un vas de sânge.

Gonoree

Gonoreea este cauzată de infecția cu Neisseria gonorrhoeae și poate implica epiteliul columnar din tractul genital inferior, rect, faringe și ochi. Transmiterea este de obicei rezultatul sexului vaginal, anal sau oral. Conjunctivita gonococică poate fi cauzată de infecția accidentală de la degetele contaminate. Mamele netratate pot infecta bebelușii în timpul nașterii, ducând la oftalmia neonatorum (Fig. 15.5). Infecția copiilor dincolo de perioada neonatală indică de obicei abuz sexual.

Caracteristici clinice

Perioada de incubație este de obicei de 2-10 zile. La bărbați, uretra anterioară este frecvent infectată, provocând secreții uretrale și disurie, dar simptomele sunt absente în aproximativ 10% din cazuri. Examenul va evidenția de obicei o secreție uretrale mucopurulentă sau purulentă. Infecția rectală la MSM este de obicei asimptomatică, dar se poate prezenta cu disconfort anal, secreție sau sângerare rectală. Proctoscopia poate evidenția fie nicio anomalie, fie dovezi clinice de proctită (vezi p. 417), cum ar fi mucoasa rectală inflamată și mucopul.

La femei, uretra, glandele/ductele parauretrale, glandele/ductele lui Bartholin sau canalul endocervical pot fi infectate. Rectul poate fi, de asemenea, implicat fie din cauza contaminării de la un loc urogenital, fie ca urmare a sexului anal. Ocazional, rectul este singurul loc infectat.

Fig. 15.5 Oftalmia neonatală gonococică. Din McMillan și Scott 2000 - vezi p. 426.

Aproximativ 80% dintre femeile care au gonoree sunt asimptomatice. Pot exista secreții vaginale sau disurie, dar aceste simptome se datorează adesea unor infecții suplimentare, cum ar fi chlamydia (vezi mai jos), trihomoniaza sau candidoza, ceea ce face esențială investigarea completă (p. 413). Durerea abdominală inferioară, dispareunia și sângerarea intermenstruală pot indica PID. Examenul clinic nu poate arăta nicio anomalie sau puroiul poate fi exprimat din uretră, canale parauretrale sau canalele lui Bartholin. Colul uterin poate fi inflamat, cu secreții mucopurulente și sângerare de contact.

Gonoreea faringiană este rezultatul sexului oro-genital receptiv și este, de obicei, fără simptome. Conjunctivita gonococică este o complicație neobișnuită, care se prezintă cu scurgeri purulente din ochi(i), inflamație severă a conjunctivei și edem al pleoapelor, durere și fotofobie. Oftalmia neonatorum gonococică se prezintă în mod similar cu conjunctivită purulentă și edem al pleoapelor. Conjunctivita trebuie tratată urgent pentru a preveni afectarea corneei.

Infecția gonococică diseminată (DGI) este observată rar și afectează de obicei femeile cu infecție genitală asimptomatică. Simptomele includ artrita uneia sau mai multor articulații, leziuni pustuloase ale pielii și febră. A fost descrisă endocardita gonococică.

Investigatii

Diplococii Gram negativi pot fi observați la microscopia frotiurilor din locurile infectate (vezi Fig. 15.1, p. 415). Frotiurile faringiene sunt greu de analizat din cauza prezenței altor diplococi, astfel încât diagnosticul trebuie confirmat prin cultură sau NAAT.

Managementul adulților

Rezistența emergentă face din ce în ce mai dificilă vindecarea gonoreei cu o singură doză orală de

Tratamentul gonoreei anogenitale necomplicate

Infecție necomplicată

Ceftriaxonă 500 mg IM sau

Cefixim 400 mg stat sau

Ciprofloxacină 500 mg pe cale orală, sau

Ofloxacină 400 mg pe cale orală stat1,2 sau

Amoxicilină 3 g plus probenecid 1 g pe cale orală stat

Rezistență la chinolone

Ceftriaxonă 500 mg IM stat sau

Spectinomicina 2 g IM stat

Sarcina și alăptarea

Ceftriaxonă 500 mg IM stat sau

Cefixim 400 mg stat sau

Amoxicilină 3 g plus probenecid 1 g pe cale orală stat3 sau

Spectinomicina 2 g IM stat4

Gonoreea faringiană

Ceftriaxonă 500 mg IM stat sau

Cefixim 400 mg stat sau

Ciprofloxacină 500 mg1,2 pe cale orală stat sau

Ofloxacină 400 mg1,2 pe cale orală stat

Prostatita acuta

Epididimo-orhită

Abcesul glandelor lui Bartholin

BIP (poate duce la infertilitate sau sarcina extrauterina)

Infecție gonococică diseminată

antimicrobiene, iar tratamentul recomandat în Marea Britanie s-a schimbat la ceftriaxonă intramusculară 500 mg. Alternativele enumerate în Caseta 15.9 sunt mai puțin probabil să fie eficiente.

Cursuri mai lungi de antibiotice sunt necesare pentru infecția complicată. Partenerii pacienților cu gonoree ar trebui să fie consultați cât mai curând posibil. Întârzierea tratamentului poate duce la complicații (caseta 15.10).

Infecție cu Chlamydia

Infecția cu chlamydia la bărbați

Chlamydia se transmite și se prezintă într-un mod similar cu gonoreea; totuși, simptomele uretrale sunt de obicei mai blânde și pot fi absente în peste 50% din cazuri. Conjunctivita este, de asemenea, mai ușoară decât în gonoree; faringita nu apare. Perioada de incubație variază de la 1 săptămână la câteva luni. Fără tratament, simptomele se pot rezolva, dar pacientul rămâne infecțios timp de câteva luni. Complicațiile, cum ar fi epididimo-orhita și sindromul Reiter, sau artropatia reactivă dobândită sexual (SARA, p. 1107), sunt rare.

Agenții patogeni cu transmitere sexuală, cum ar fi chlamydia sau gonococii, sunt de obicei responsabili de epididimo-orhită la bărbații cu vârsta mai mică de 35 de ani, în timp ce bacteriile precum organismele enterice Gramnegative sunt mai frecvent implicate la bărbații în vârstă.

Tratamentele pentru chlamydia sunt enumerate în Caseta 15.11. NSU este tratată identic. Partenerul (partenerii) bărbaților cu chlamydia trebuie tratat, chiar dacă testele de laborator pentru chlamydia sunt negative. Investigarea nu este obligatorie, dar servește unui scop epidemiologic util; în plus, rezultatele pozitive încurajează încercări suplimentare de urmărire a contactelor.

Infecția cu chlamydia la femei

Colul uterin și uretra sunt frecvent implicate. Infecția este asimptomatică la aproximativ 80% dintre pacienți, dar poate provoca secreții vaginale, disurie și sângerare intermenstruală și/sau postcoitală. Durerea abdominală inferioară și dispareunia sunt caracteristici ale PID. Examenul poate evidenția cervicita mucopurulentă, sângerare de contact din colul uterin, semne de BIP sau lipsa semnelor clinice evidente. Opțiunile de tratament sunt enumerate în Caseta 15.11. Partenerul (partenerii) de sex masculin al pacientului trebuie investigat și tratat.

Unele infecții se pot elimina spontan, dar altele persistă. BIP, cu risc de afectare a trompelor și infertilitate ulterioară sau sarcină ectopică, este o complicație rară, dar importantă pe termen lung. Alte complicații includ perihepatita, durerea pelvină cronică, conjunctivita și sindromul Reiter sau SARA. Transmiterea perinatală poate duce la oftalmie la nou-născut și/sau pneumonie la nou-născut.

Tratamentul infecției cu chlamydia

Regimuri standard

Azitromicină 1 g pe cale orală în doză unică1 sau

Doxiciclină 100 mg de două ori pe zi pe cale orală timp de 7 zile2

Regimuri alternative

Eritromicină 500 mg de patru ori pe zi pe cale orală timp de 7 zile sau 500 mg de două ori pe zi timp de 2 săptămâni sau

Ofloxacină 200 mg de două ori pe zi pe cale orală timp de 7 zile2

„Siguranța în timpul sarcinii și alăptării nu a fost pe deplin evaluată. „Contraindicat în sarcină și alăptare.

Alte infecții bacteriene cu transmitere sexuală

Chancroid, granulomul inghinal și LGV ca cauze ale ulcerelor genitale la tropice sunt descrise în Caseta 15.12. LGV este, de asemenea, o cauză de proctită la MSM (p. 417).

INFECȚII VIRALE TRANSMISE SEXUAL

Herpes simplex genital

Infecția cu virusul herpes simplex tip 1 (HSV-1) sau tip 2 (HSV-2) produce un spectru larg de probleme clinice (p. 325) și poate facilita transmiterea HIV. Infecția se dobândește de obicei pe cale sexuală (vaginală, anală, oro-genitală sau oro-anală), dar poate apărea și transmiterea perinatală la nou-născut. Infecția primară la locul de intrare a HSV, care poate fi simptomatică sau asimptomatică, stabilește latența în ganglionii senzoriali locali. Recidivele, fie eliberarea virală simptomatică, fie asimptomatică, sunt o consecință a reactivării HSV. Primul episod simptomatic este de obicei cel mai sever. Deși HSV-1 este asociat în mod clasic cu herpesul orolabial și HSV-2 cu herpesul anogenital, HSV-1 reprezintă acum mai mult de 50% din infecțiile anogenitale din Marea Britanie.

Caracteristici clinice

Primul episod simptomatic se prezintă cu vezicule iritabile care se rup rapid pentru a forma mici ulcere sensibile pe organele genitale externe (vezi Figurile 15.6 și 15.2, p. 416). Leziunile din alte locuri (de exemplu uretra, vagin, col uterin, zona perianală, anus sau rect) pot provoca disurie, secreții uretrale sau vaginale sau dureri anale, perianale sau rectale. Simptomele constituționale, cum ar fi febra, cefaleea și starea de rău, sunt frecvente. Ganglionii limfatici inghinali devin măriți și sensibili și pot apărea dureri ale rădăcinii nervoase în al 2-lea și al 3-lea dermatom sacral.

Leziunile extragenitale se pot dezvolta în alte locuri, cum ar fi fesa, degetul sau ochiul, datorită auto-inoculării. Infecția orofaringiană poate rezulta din sexul orogenital. Complicații, cum ar fi retenția urinară din cauza neuropatiei autonome și meningita aseptică, sunt observate ocazional.

Primele episoade se vindecă de obicei în 2-4 săptămâni fără tratament; recidivele sunt de obicei mai ușoare și de durată mai scurtă decât atacul inițial. Ele apar mai des

15

15.12 Caracteristici esențiale ale limfogranulomului venerean, chancroid și granulomului inghinal (Donovanoza)

prin pielea adiacentă

în infecția cu HSV-2 și frecvența acestora tinde să scadă cu timpul. Simptomele prodromale, cum ar fi iritația sau arsura la locul ulterioar al recidivei, sau durerile nevralgice care afectează fesele, picioarele sau șoldurile, sunt frecvent observate. Primul episod simptomatic poate fi o recidivă a unei infecții primare nediagnosticate anterior. Episoadele recurente de excreție virală asimptomatică sunt importante în transmiterea HSV.

Diagnostic

Tampoanele sunt prelevate din lichidul vezicular sau ulcere pentru detectarea ADN-ului prin PCR sau culturi de țesut și tipărire fie HSV-1, fie 2. Microscopia electronică a unui astfel de material va oferi doar un diagnostic prezumtiv, deoarece virusurile grupului herpes par

similare. Sunt disponibile teste de anticorpi specifice tipului, dar nu sunt suficient de precise pentru uz general.

management

Primul episod

Următoarele scheme orale de 5 zile sunt toate recomandate și trebuie începute în decurs de 5 zile de la începutul episodului sau în timp ce leziunile încă se formează:

aciclovir 200 mg de cinci ori pe zi

famciclovir 250 mg de trei ori pe zi

valaciclovir 500 mg de două ori pe zi.

Poate fi necesară analgezia, iar baia cu soluție salină poate fi liniștitoare. Tratamentul poate fi continuat mai mult de 5 zile dacă apar noi leziuni. Ocazional, intravenos

terapia poate fi indicată dacă terapia orală este slab tolerată sau apare meningită aseptică.

Cateterizarea pe cale suprapubiană este recomandabilă pentru retenția urinară din cauza neuropatiei autonome, deoarece calea transuretrală poate introduce HSV în vezică.

Herpes genital recurent

Recidivele simptomatice sunt de obicei ușoare și pot necesita niciun tratament specific, altul decât baia cu soluție salină. Pentru episoadele mai severe, tratamentul inițiat de pacient la debut, cu unul dintre următoarele regimuri orale de 5 zile, ar trebui să reducă durata recurenței:

aciclovir 200 mg de cinci ori pe zi

famciclovir 125-250 mg de două ori pe zi

valaciclovir 500 mg de două ori pe zi.

La câțiva pacienți, tratamentul început la debutul simptomelor prodromale poate avorta recidiva.

Terapia supresoare poate fi necesară pentru pacienții cu recidive frecvente, mai ales dacă acestea apar la intervale mai mici de 4 săptămâni. Tratamentul trebuie administrat timp de cel puțin 1 an înainte de oprire pentru a evalua rata de recurență. Aproximativ 20% dintre pacienți vor experimenta rate de atac reduse ulterior, dar pentru cei ale căror recidive rămân neschimbate, reluarea terapiei supresive este justificată. Aciclovir 400 mg de două ori pe zi este cel mai frecvent prescris.

Management în sarcină

Dacă se știe că partenerul ei este infectat cu HSV, o femeie însărcinată fără herpes anogenital anterior trebuie sfătuită să se protejeze în timpul actului sexual, deoarece riscul de infecție diseminată este crescut în timpul sarcinii. Utilizarea constantă a prezervativelor în timpul sarcinii poate reduce transmiterea HSV. Herpesul genital dobândit în primul sau al doilea trimestru de sarcină este tratat cu aciclovir conform indicațiilor clinice. Deși aciclovirul nu este autorizat pentru utilizare în timpul sarcinii în Marea Britanie, există dovezi clinice considerabile care susțin siguranța acestuia. Dobândirea infecției în trimestrul al treilea a fost asociată cu diseminarea hematogenă care pune viața în pericol și trebuie tratată cu aciclovir.

Nașterea vaginală ar trebui să fie de rutină la femeile care nu prezintă simptome la sfârșitul sarcinii. Operația cezariană este uneori luată în considerare dacă există o recidivă la începutul travaliului, deși riscul de herpes neonatal prin transmitere vaginală este foarte scăzut. Operația cezariană este adesea recomandată dacă infecția primară apare după 34 de săptămâni, deoarece riscul de excreție virală este foarte mare în timpul travaliului.

Virusul papiloma uman și verucile anogenitale ale verucilor benigne. Toate genotipurile duc de obicei la infecții subclinice a tractului genital, mai degrabă decât la leziuni evidente clinic care afectează penisul, vulva, vaginul, colul uterin, perineul sau anusul.

Caracteristici clinice

Verucile anogenitale cauzate de HPV pot fi unice sau multiple, exofitice, papulare sau plate. Negii perianali (p. 412), deși sunt mai frecvent întâlniți la MSM, se găsesc și la bărbați heterosexuali și la femei. Rareori, un condilom gigant (tumora Buschke-Lowenstein) se dezvoltă cu distrugerea locală a țesuturilor. Negii atipici ar trebui să fie biopsiați. În timpul sarcinii, negii pot crește dramatic în dimensiune și număr, ceea ce face tratamentul dificil. Rareori, acestea sunt suficient de mari pentru a împiedica travaliul și, în acest caz, va fi necesară nașterea prin cezariană. Rareori, transmiterea perinatală a HPV duce la veruci anogenitale sau, eventual, papiloame laringiene la nou-născut.

management

Utilizarea prezervativelor poate ajuta la prevenirea transmiterii HPV la partenerii neinfectați, dar HPV poate afecta părți ale zonei genitale neprotejate de prezervative. Vaccinarea împotriva infecției cu HPV a fost introdusă și este utilizată de rutină în mai multe țări. Există două tipuri de vaccin:

Un vaccin bivalent (Cervarix®) oferă protecție împotriva tipurilor HPV 16 și 18, care reprezintă aproximativ 75% din cancerele de col uterin din Marea Britanie.

Un vaccin tetravalent (Gardasil®) oferă protecție suplimentară împotriva tipurilor HPV 6 și 11, care reprezintă peste 90% din verucile genitale.

Ambele tipuri de vaccin s-au dovedit a fi foarte eficiente în prevenirea neoplaziei intra-epiteliale cervicale la femeile tinere, iar vaccinul tetravalent s-a dovedit, de asemenea, a fi foarte eficient în protejarea împotriva verucilor genitale asociate cu HPV (Caseta 15.13). În prezent, se recomandă ca vaccinarea HPV să fie administrată înainte de începerea activității sexuale, de obicei la vârsta de 11-13 ani, într-un curs de trei injecții. În Marea Britanie, doar fetelor li se oferă vaccinarea și trebuie menționat că această abordare nu va proteja transmiterea HPV pentru BSM. Deoarece niciun vaccin nu protejează împotriva tuturor tipurilor oncogene de HPV, programele de screening cervical vor fi în continuare necesare.

Sunt disponibile o varietate de tratamente pentru boala stabilită, inclusiv următoarele:

Podofilotoxină, soluție 0,5% sau cremă 0,15% (contraindicată în sarcină), aplicată de două ori pe zi timp de 3 zile, urmată de 4 zile de repaus, până la

4 săptămâni este potrivit pentru tratamentul la domiciliu al verucilor externe.

EBM 15'13 Vaccinarea HPV și neoplazia intra-epitelială cervicală precanceroasă

„Vaccinarea profilactică împotriva HPV la femeile cu vârsta cuprinsă între 15 și 25 de ani este foarte eficientă în prevenirea neoplaziei intraepiteliale cervicale precanceroase la femeile tinere care nu au fost infectate anterior cu HPV".

Garland SM și colab. New Engl J Med 2007; 356:1928-1943.

Paavonen J, și colab. Lancet 2007; 369:2161-2170.

Crema imiquimod (contraindicată în sarcină), aplicată de 3 ori pe săptămână (și spălată după 6-10 ore) timp de până la 16 săptămâni, este potrivită și pentru tratamentul la domiciliu al verucilor externe.

Crioterapia care folosește azot lichid pentru a îngheța țesutul verucos este potrivită pentru verucile externe și interne, dar necesită adesea vizite repetate la clinică.

Hyfrecation - electrofulgurație care provoacă carbonizare superficială - este potrivită pentru verucile externe și interne. Hifrecare are ca rezultat un fum de fum care conține ADN HPV și are potențialul de a provoca infecții respiratorii la operator/pacient. Măștile trebuie purtate în timpul procedurii și trebuie asigurată o extracție adecvată a fumului.

Îndepărtarea chirurgicală. Negii refractari, în special leziunile perianale pedunculate, pot fi excizate sub anestezie locală sau generală.

Molluscum contagiosum

Infecția cu virusul molluscum contagiosum, atât sexual, cât și non-sexual, produce papule semisferice ombilicate de culoarea cărnii, de obicei până la 5 mm în diametru, după o perioadă de incubație de 3-12 săptămâni (Fig. 15.7). Leziuni mai mari pot fi observate în infecția cu HIV (p. 388). Leziunile sunt adesea multiple și, odată stabilite la un individ, se pot răspândi prin autoinoculare. Ele se găsesc pe organele genitale, pe abdomenul inferior și pe

coapsele superioare atunci când sunt dobândite pe cale sexuală. Leziunile faciale sunt foarte sugestive pentru infecția HIV subiacentă. Diagnosticul se face pe motive clinice și prin expresia miezului central, în care particulele virale tipice asemănătoare variolei pot fi observate la microscopie electronică (diferențierea moluscum contagiosum de verucile genitale). De obicei, leziunile persistă în medie 2 ani înainte să apară rezoluția spontană. Regimurile de tratament sunt deci cosmetice; acestea includ crioterapia, hifrecare, aplicații topice ale cremei de podofilotoxină 0,15% (contraindicată în sarcină) sau expresia miezului central.

Hepatită virală

Virusurile hepatitei AD (p. 948) pot fi transmise pe cale sexuală:

Hepatita A (HAV). Sexul oro-anal insertiv, sexul digital insertiv, sexul anal insertiv și partenerii sexuali multipli au fost legate de transmiterea HAV la BSM. Transmiterea HAV la bărbați și femei heterosexuale este posibilă și prin sex oro-anal.

Hepatita B (VHB). Sexul oro-anal insertiv, sexul anal și partenerii sexuali multipli sunt legate de infecția cu VHB la BSM. Transmiterea heterosexuală a VHB este bine documentată, iar lucrătorii sexuali comerciali sunt expuși unui risc deosebit. Hepatita D (HDV) se poate transmite și pe cale sexuală.

Hepatita C (VHC). Transmiterea sexuală a VHC este bine documentată la BSM, dar mai puțin la heterosexuali. Transmiterea sexuală este mai puțin eficientă decât pentru VHB.

Partenerul (partenerele) sexuale ale pacienților cu VHA și VHB ar trebui să fie văzut cât mai curând posibil și să li se ofere imunizare, dacă este cazul. Pacienții cu VHA trebuie să se abțină de la toate formele de sex neprotejat până când nu sunt infecțioase. Cei cu VHB ar trebui, de asemenea, să se abțină de la sexul neprotejat până când nu sunt infecțioși sau până când partenerii lor au fost vaccinați cu succes. Nu este disponibilă nicio imunizare activă sau pasivă pentru protecția împotriva VHC, dar utilizarea consecventă a prezervativelor poate proteja partenerii susceptibili. Imunizarea activă împotriva VHA și VHB ar trebui oferită persoanelor susceptibile cu risc de infecție. Multe clinici pentru ITS oferă imunizarea HAV pentru BSH împreună cu imunizarea de rutină împotriva VHB; este disponibil un vaccin combinat HAV și VHB.

Informații suplimentare și mulțumiri

Cărți și articole de jurnal

Clutterbuck D. Formare de specialitate în infecții cu transmitere sexuală și HIV. Londra: Mosby; 2004.

Low N, Aral S, Cassell J (eds). Aspecte globale ale ITS și HIV. Infecții cu transmitere sexuală 2007; 83:501-589.

McMillan A, Young H, Ogilvie MM, Scott GR. Practica clinica in infectiile cu transmitere sexuala. Londra: Saunders; 2002.

Rogstad KE (ed.). ABC al infecțiilor cu transmitere sexuală, ediția a 6-a. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011.

Site-ul web

www.bashh.org/guidelines Actualizări privind tratamentul tuturor ITS.

Mulțumiri de cifre

Pagina 412 insert (negi perianali), Figurile 15.5, 15.6, 15.7 McMillan A, Scott GR. Infecții cu transmitere sexuală: un ghid de culoare. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000; drepturi de autor Elsevier.

Pagina 412 inserții (papilele coronale, mucopii), pagina 413 inserții (Inflamație), Fig. 15.3 McMillan A, Young H, Ogilvie MM, Scott GR. Practica clinica in infectiile cu transmitere sexuala. Edinburgh: Saunders; 2002; drepturi de autor Elsevier.

MJ Field

Burnett DR Sullivan

P. Stewart

Biochimie clinică și metabolism

Există o tendință la nivel mondial către utilizarea sporită a investigațiilor de diagnostic în laborator și, în special, a investigațiilor biochimice. În sistemele de sănătate din țările dezvoltate, s-a estimat că 60-70% din toate deciziile critice luate cu privire la pacienți și peste 90% din datele stocate în sistemele electronice de evidență medicală, implică un serviciu sau un rezultat de laborator.

Acest capitol acoperă un grup divers de tulburări care afectează adulții care nu sunt luate în considerare în altă parte în această carte, a căror manifestare principală este în anomalii ale rezultatelor de laborator de biochimie sau a căror fiziopatologie subiacentă implică tulburări ale unor căi biochimice specifice.

INVESTIGAȚII BIOCHIMICE

Există trei motive mari pentru care un clinician poate solicita o investigație de laborator biochimic:

pentru a examina un subiect asimptomatic pentru prezența bolii

pentru a ajuta la diagnosticarea plângerii prezentate de un pacient

pentru a monitoriza modificările rezultatelor testelor, ca un marker al progresiei bolii sau al răspunsului la tratament.

Practica medicală contemporană a devenit din ce în ce mai dependentă de investigația de laborator și, în special, de investigația biochimică. Acest lucru a fost asociat cu îmbunătățiri extraordinare ale capacității analitice și vitezei instrumentelor de laborator și cu următoarele tendințe operaționale:

Marile laboratoare centrale de biochimie folosesc pe scară largă automatizarea și tehnologia informației. Specimenele sunt transportate din zonele clinice la laborator folosind sisteme de transport de mare viteză (cum ar fi tuburile pneumatice) și identificate cu etichete care pot fi citite de mașină (cum ar fi codurile de bare). Instrumentele de laborator au fost miniaturizate și integrate cu sisteme de transport robot pentru a permite analize rapide multiple ale unei singure probe. Tehnicile de control statistic al procesului sunt utilizate pentru a asigura calitatea rezultatelor analitice și, din ce în ce mai mult, pentru a monitoriza alte aspecte ale laboratorului, cum ar fi timpul necesar pentru finalizarea analizei („turn-around time”).

Testarea la punctul de îngrijire (POCT) aduce sisteme analitice de laborator selectate în zonele clinice, la patul pacientului sau chiar conectate la un pacient individual. Aceste sisteme permit clinicianului să primească rezultate aproape instantaneu pentru tratamentul imediat al pacientului, deși adesea cu mai puțină precizie sau la un cost mai mare decât folosind un laborator central.

Diversitatea analizelor s-a lărgit considerabil odată cu introducerea multor tehnici împrumutate din industria chimică sau din alte industrii (caseta 16.1). Buna practică medicală implică cea adecvată

ordonarea investigaţiilor de laborator şi corecte

interpretarea rezultatelor testelor. Principiile cheie, inclusiv conceptele de sensibilitate și specificitate, sunt descrise la pagina 5. Intervalele de referință pentru rezultatele de laborator sunt furnizate în Capitolul 29. Multe investigații de laborator pot fi supuse variabilității care decurg din pregătirea incorectă a pacientului (de exemplu, în starea de post sau hrănire), momentul recoltării probei (de exemplu, în legătură cu variația diurnă a nivelurilor hormonale), de exemplu, agenții de dozare analitică (de exemplu, agenții de dozare serice) versus plasmă; utilizarea anticoagulantului corect sau POCT versus analiză centrală) sau artefact (de exemplu, prelevarea unei probe venoase în apropierea locului de perfuzie intravenoasă). Prin urmare, este important ca personalul clinic și de laborator să comunice eficient și ca medicii să urmeze recomandările locale privind colectarea și transportul probelor în recipientul corespunzător și cu etichetarea corespunzătoare.

Echilibrul de apă și electrolit integrat

Una dintre cele mai frecvente utilizări ale laboratorului de biochimie clinică este de a monitoriza starea electroliților și acido-bazei. Diversele consecințe clinice ale acestor tulburări biochimice sunt ilustrate în Caseta 16.2. Unele tulburări electrolitice ale întregului corp (în special ale sodiului) duc la probleme clinice majore cu perturbări minime ale parametrilor biochimici măsurați. Cu toate acestea, acestea vor fi luate în considerare și pentru comoditate aici.

Înainte de a lua în considerare electroliții individuali și echilibrul acidobazic, este important să revizuim relațiile dintre ei.

Distribuția apei și a electroliților

Următoarele concepte de bază sunt relevante pentru înțelegerea originii, consecințele și terapia multor dintre tulburările fluidelor și electrolitice discutate.

La un bărbat adult tipic, apa corporală totală (TBW) reprezintă aproximativ 60% din greutatea corporală (oarecum mai mult pentru sugari și mai puțin pentru femei). Pentru un individ mediu, TBW este de aproximativ 40 L. Aproximativ 25 L se află în interiorul celulelor (lichidul intracelular sau ICF), în timp ce restul de 15 L se află în compartimentul lichidului extracelular (ECF) (Fig. 16.1). Cea mai mare parte a ECF (aproximativ 12 L) este lichid interstițial, care se află în interiorul țesuturilor, dar în afara celulelor, în timp ce restul (aproximativ 3 L) se află în compartimentul de plasmă.

Figura 16.1 ilustrează unele dintre diferențele majore de compoziție dintre principalele compartimente ale fluidelor corporale. Cationul dominant în ICF este potasiul, în timp ce cationul dominant în ECF este sodiul. Fosfații și proteinele încărcate negativ constituie anionii intracelulari majori, în timp ce clorura și, într-o măsură mai mică, bicarbonatul domină anionii ECF. O diferență importantă între compartimentele plasmatice și interstițiale ale ECF este că numai plasma conține concentrații semnificative de proteine.

Forța majoră care menține diferența de concentrație de cationi dintre ICF și ECF este pompa de sodiu-potasiu (ATPaza activată de Na,K), care este prezentă în toate membranele celulare. Menținerea gradienților de cationi de-a lungul membranelor celulare este esențială pentru multe procese celulare, inclusiv pentru excitabilitatea țesuturilor conducătoare, cum ar fi nervii și mușchii. Diferența de conținut de proteine dintre plasmă și compartimentul lichidului interstițial este menținută de impermeabilitatea peretelui capilar la proteine. Acest gradient de concentrație proteică (presiune coloid-osmotică sau oncotică a plasmei) contribuie la echilibrul forțelor de-a lungul peretelui capilar care favorizează retenția de lichid în compartimentul plasmatic.

Investigarea apei și electroliților

Cel mai comun test biochimic din plasmă se numește testul ureei și electroliților (U&E) în unele părți ale lumii, iar electroliților/ureei/creatinii (EUC) în altele. Un ghid pentru interpretarea acestuia este prezentat în Caseta 16.3. Deoarece sângele constă atât din componente intracelulare (eritrocite) cât și extracelulare (plasmă), este important

Cum se interpretează rezultatele „U&E” (uree și electroliți) sau „EUC” (electroliți/uree/creatinină)

Na+ (sodiu)

Reflectă în mare măsură schimbările reciproce ale conținutului de apă din corp

Vezi „Hipernatremie” și „Hiponatremie”, pp. 437 și 439

K+ (potasiu)

Poate reflecta schimbările K în interior și în afara celulelor

Nivelurile scăzute înseamnă de obicei pierderi excesive (gastrointestinale sau renale)

Nivelurile ridicate înseamnă de obicei disfuncție renală

Vezi „Hipokaliemie” și „Hiperkaliemie”, pp. 440 și 442

Cl- (clorura)

În general se modifică în paralel cu Na plasmatic

Sărac în alcaloză metabolică

Ridicat în unele forme de acidoză metabolică

HCO3- (bicarbonat)

Anormal în tulburările acido-bazice

Vezi Caseta 16.18, p. 445

Uree

Creștere odată cu scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG), scăderea perfuziei renale sau a debitului urinar și în aportul ridicat de proteine sau stările catabolice

Vezi pagina 466

Creatinină

Crește cu scăderea RFG, la indivizii cu masă musculară mare și cu unele medicamente

Vezi Fig. 17.2, p. 467

pentru a evita hemoliza în timpul sau după recoltarea probei, care provoacă contaminarea compartimentului plasmatic cu elemente intracelulare, în special potasiu. Sângele nu trebuie extras dintr-un braț în care se administrează o perfuzie intravenoasă, pentru a evita contaminarea cu lichidul perfuzat. Măsurătorile repetate ale electroliților din plasmă sunt frecvent necesare atunci când au fost detectate anomalii și s-a instituit terapia corectivă.

Deoarece rinichiul menține constanta fluidelor corporale prin ajustarea volumului și compoziției urinei, este deseori util să se obțină o probă de urină (probă „la punct” sau

colectare de 24 de ore) în momentul analizei de sânge. Un exemplu de utilizare a biochimiei urinei este dat pentru diagnosticul diferențial al hiponatremiei în Caseta 16.14 (p. 438).

TULBURĂRI ALE ECHIULUI DE SODIU

Anatomia și fiziologia funcțională a manipulării renale a sodiului

Deoarece marea majoritate a conținutului de sodiu al organismului se află în ECF, unde este de departe cel mai abundent cation, sodiul total din organism este un determinant principal al volumului ECF. Reglarea excreției de sodiu de către rinichi este de o importanță crucială în menținerea volumului ECF normal și a volumului plasmatic, în fața variațiilor mari ale aportului de sodiu, care de obicei poate varia între 50 și 250 mmol/zi.

Unitatea funcțională pentru excreția renală este nefronul (Fig. 16.2). Sângele este supus ultrafiltrarii în

tubul distal târziu

glomerul, generând un fluid care este lipsit de celule și proteine și care seamănă cu plasma în compoziția sa electrolitică. Acesta este apoi livrat în tubii renali, unde are loc reabsorbția apei și a diverșilor electroliți (mai multe detalii despre structura și funcția glomerulului sunt date în cap. 17). Rata de filtrare glomerulară (RFG) este de aproximativ 125 ml/min (echivalent cu 180 L/zi) la un adult tipic. Peste 99% din acest lichid filtrat este reabsorbit în sânge în capilarele peritubulare în timpul trecerii sale prin segmentele succesive ale nefronului, în mare parte ca urmare a reabsorbției tubulare a sodiului. Procesele care mediază această reabsorbție a sodiului și factorii care o reglează sunt cheie pentru înțelegerea tulburărilor clinice și a intervențiilor farmacologice.

Segmente de nefron

Cel puțin patru segmente funcționale diferite ale nefronului pot fi definite în ceea ce privește mecanismul lor de reabsorbție a sodiului (Fig. 16.3).

Tubul proximal

Acesta este responsabil pentru reabsorbția a aproximativ 65% din încărcătura de sodiu filtrată. Mecanismele celulare sunt complexe, dar unele dintre caracteristicile cheie sunt prezentate în Figura 16.3A. Sodiul filtrat în fluidul luminal intră în celulă prin intermediul mai multor transportatori de sodiu din membrana apicală care cuplează transportul de sodiu la intrarea glucozei, aminoacizilor, fosfatului și a altor molecule organice. Intrarea sodiului în celulele tubulare la acest loc este, de asemenea, legată de secreția de ioni H+, prin

Lumen

Sânge

3Na+

2K+

„Shunt”--

@ Proximal

Na+ Gluc

Na+

(ca)*

® Ascensin gros

Na+ 2Cl© k+

Reabsorbția Na
(%, control hormonal)

65%

Angiotensina II Nervi simpatici Forţe peritubulare^

2K+

25%

Permeabilitatea apei

Foarte
permeabil

Impermeabil

Diuretice

*Acetazolamidă

* Furosemid

Na+, K+, Ca2+, M

©Distal precoce

Na^+ Cl^-

$3Na^+$

Ca^{2+}-

Ca^{2+}

$2K^+$

Urină

$2K^+$

$3Na^+$

© Colectare distală/corticală tardivă

Na^+-

Cl^-

Celula principală

$3Na^+$

6%

2-3%

Aldosteron

Impermeabil

Permeabilitatea
crescută de
ADH

*tiazidă

16

*Amilorid
Spironolactona

Fig. 16.3 Principalele mecanisme de transport în segmente ale nefronului. Vezi textul pentru mai multe detalii. Membrana apicală a celulelor tubulare este partea îndreptată spre lumen, iar membrana bazolaterală este partea îndreptată spre sânge. Cercurile negre indică pompele de transport active primare; cercurile deschise sunt molecule purtătoare fără legătură directă cu hidroliza adenozin trifosfatului (ATP). „Locul de acțiune diuretică în fiecare segment. ^Forțele peritubulare se referă la presiunile hidrostatice și oncotice din capilarele peritubulare. (ADH = hormon antidiuretic; ca = anhidrază carbonică)

schimbător sodiu-hidrogen (NHE-3). Ionii H+ intracelulari sunt generați în celulele tubulare din descompunerea acidului carbonic, care este produs din dioxid de carbon și apă sub influența anhidrazei carbonice. Un număr mare de pompe Na,K-ATPază sunt prezente pe

membrana bazolaterală a celulelor tubulare care transportă sodiul din celule în sânge. În plus, o componentă mare a fluxului transepitelial de sodiu, apă și alte substanțe dizolvate apare prin golurile dintre celule (calea „shunt"). În general, reabsorbția fluidelor și a electroliților este aproape izotonă în acest segment, deoarece reabsorbția apei se potrivește foarte strâns cu fluxurile de sodiu. O componentă a acestui flux de apă trece, de asemenea, prin celule, prin canalele de apă aquaporin-1 (AQP-1), care nu sunt sensibile la reglarea hormonală.

Bucla lui Henle

Limbul ascendent gros al ansei lui Henle (Fig. 16.3B) reabsoarbe încă 25% din sodiul filtrat, dar este impermeabil la apă, ducând la diluarea fluidului luminal. Din nou, forța motrice principală pentru reabsorbția sodiului este Na,K-ATPaza de pe membrana celulară bazoterală, dar în acest segment sodiul intră în celulă din lumen printr-o moleculă purtătoare specifică, co-transportatorul Na,K,2Cl („co-transportor triplu", sau NKCC2), care permite intrarea electroneutrală a acestor celule tubulare renale. O parte din potasiul acumulat în interiorul celulei recirculează prin membrana apicală înapoi în lumen printr-un canal specific de potasiu (ROMK), oferind o aprovizionare continuă de potasiu pentru a se potrivi cu concentrațiile mari de sodiu și clorură disponibile în lumen. O mică diferență pozitivă de potențial transepitelial există în lumenul acestui segment în raport cu interstițiul, iar aceasta servește la antrenarea cationilor precum sodiu, potasiu, calciu și magneziu între celule, formând o cale de șunt reabsorbtivă.

Tubul distal precoce

Aproximativ 6% din sodiul filtrat este reabsorbit în tubul distal precoce (numit și tubul contort distal) (Fig. 16.3C), din nou condus de activitatea Na,K-ATPazei bazolaterale. În acest segment, intrarea sodiului în celulă din fluidul luminal se face printr-un purtător de co-transport clorură de sodiu (NCCT). Acest segment este, de asemenea, impermeabil la apă, rezultând o diluare suplimentară a fluidului luminal. Nu există un flux transepitelial semnificativ de potasiu în acest segment, dar calciul este reabsorbit prin mecanismul prezentat în Figura 16.3C: a

Schimbătorul bazolateral sodiu-calciu duce la concentrații intracelulare scăzute de calciu, favorizând intrarea calciului din fluidul luminal printr-un canal de calciu.

Tubul distal târziu și canalele colectoare

Tubul distal tardiv și canalul colector cortical sunt continui din punct de vedere anatomic și funcțional (Fig. 16.3D). Aici, intrarea sodiului din fluidul luminal are loc prin canalul epitelial de sodiu (ENaC) prin care sodiul trece singur, generând o diferență substanțială de potențial transepitelial lumennegativ. Acest flux de sodiu în celulele tubulare este echilibrat prin secreția de ioni de potasiu și hidrogen în lumen și prin reabsorbția ionilor de clorură. Potasiul este acumulat în celulă de Na,K-ATPaza bazolaterală și trece în fluidul luminal în

josul gradientului său electrochimic, printr-un canal apical de potasiu (ROMK). Ionii de clorură trec în mare măsură între celule. Secreția de ioni de hidrogen este mediată de o H+-ATPază situată pe membrana luminală a celulelor intercalate, care constituie aproximativ o treime din celulele epiteliale din acest segment de nefron. Această parte a nefronului are o permeabilitate variabilă la apă, în funcție de disponibilitatea hormonului antidiuretic (ADH, sau vasopresină) în circulație. Toate procesele de transport ionic din acest segment sunt stimulate de hormonul steroidal aldosteron, care poate crește reabsorbția de sodiu în acest segment până la maximum 2-3% din încărcătura de sodiu filtrată.

Mai puțin de 1% din reabsorbția sodiului are loc în canalul colector medular, unde este inhibat de peptida natriuretică atrială (ANP) și peptida natriuretică cerebrală (BNP).

Reglarea transportului de sodiu

Un număr mare de mecanisme interconectate servesc la menținerea echilibrului de sodiu al întregului organism și, prin urmare, a volumului ECF prin potrivirea excreției urinare de sodiu cu aportul de sodiu (Fig. 16.4).

Mecanismele importante de detectare includ receptorii de volum din atriile cardiace și venele intratoracice, precum și receptorii de presiune localizați în arborele arterial central (arcul aortic și sinusul carotidian) și arteriolele aferente din rinichi. Un alt semnal aferent este generat în interiorul rinichiului însuși; enzima renina este eliberată din celulele musculare netede specializate din pereții arteriolelor aferente și eferente, în punctul în care acestea intră în contact cu tubul distal timpuriu (la macula densă) pentru a forma aparatul juxtaglomerular. Eliberarea de renină este stimulată de:

scăderea presiunii de perfuzie în arteriola aferentă

creșterea activității nervoase simpatice

scăderea concentrației de clorură de sodiu în lichidul tubular distal.

Renina eliberată în circulație activează mecanismele efectoare pentru retenția de sodiu, care sunt componente ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAA) (vezi Fig. 20.17, p. 771). Renina acționează asupra substratului peptidic, angiotensinogenul (fabricat în ficat), producând angiotensină I în circulație. Aceasta, la rândul său, este scindată de enzima de conversie a angiotensinei (ACE) în angiotensină II, în mare parte în patul capilar pulmonar. Angiotensina II are acțiuni multiple: stimulează reabsorbția tubulară proximală a sodiului și eliberarea de aldosteron din zona glomeruloasă a suprarenalei

cortexului și provoacă vasoconstricția arteriolelor mici. Aldosteronul amplifică retenția de sodiu prin acțiunea sa asupra ductului colector cortical. Efectul net este de a restabili volumul ECF și tensiunea arterială la normal, corectând astfel stimulul hipovolemic inițial.

Sistemul nervos simpatic crește și retenția de sodiu, atât prin mecanisme hemodinamice (vasoconstricție arteriolară aferentă și reducerea RFG), cât și prin stimularea directă a reabsorbției tubulare proximale de sodiu. Alți mediatori umorali, cum ar fi peptidele natriuretice, inhibă reabsorbția sodiului, contribuind la natriureză în perioadele de exces de sodiu și volum. Hipovolemia are, de asemenea, efecte hemodinamice care reduc RFG și modifică forțele fizice peritubulare din jurul tubului proximal, scăzând astfel excreția de sodiu. În schimb, creșterea perfuziei renale în hipervolemie și hipertensiune arterială are ca rezultat o creștere compensatorie a excreției de sodiu.

Prezentând probleme în tulburările echilibrului de sodiu

Când echilibrul aportului și excreției de sodiu este perturbat, orice tendință de modificare a concentrației de sodiu în plasmă este de obicei corectată de mecanismele osmotice care controlează echilibrul apei (p. 436). Ca urmare, tulburările în echilibrul sodiului se prezintă mai degrabă ca modificări ale volumului ECF, care duc la hipovolemie sau edem, mai degrabă decât ca o modificare a concentrației plasmatice de sodiu. Manifestările clinice ale volumului modificat sunt ilustrate în Caseta 16.4.

Depleția de sodiu

Etiologie și evaluare clinică

Depleția de sodiu poate apărea ocazional în condiții de mediu extreme din cauza aportului inadecvat de

16.4 Caracteristicile clinice ale hipovolemiei și hipervolemiei

16.5 Cauze ale epuizării sodiului și apei

sare, dar este mult mai frecvent din cauza pierderilor patologice de fluide care conțin sodiu (Caseta 16.5). Pierderea de sânge integral, ca în hemoragia acută, este, de asemenea, o cauză evidentă a hipovolemiei și provoacă aceleași mecanisme pentru conservarea sodiului și a apei.

Diagnosticul de hipovolemie se bazează pe simptome și semne caracteristice (vezi Caseta 16.4) în contextul unei boli precipitante relevante. Dovezi de susținere pot fi obținute de la laboratorul de biochimie clinică. Deși concentrația plasmatică de sodiu poate să nu fie redusă dacă sare și apă sunt pierdute în proporții egale, o serie de alți parametri sunt modificați în timpul răspunsurilor renale, hormonale și hemodinamice adecvate la hipovolemie. În stadiile incipiente ale hipovolemiei, RFG este menținută, în timp ce debitul

urinar este redus, ca urmare a activării mecanismelor de reținere a sodiului și a apei în nefron. Astfel, creatinina plasmatică, care reflectă RFG, poate fi relativ normală, dar concentrația de uree în plasmă este de obicei crescută, deoarece excreția de uree este afectată atât de RFG, cât și de debitul de urină. Acidul uric plasmatic poate crește, de asemenea, reflectând activarea reabsorbției tubulare proximale compensatorii. Cu reținerea avidă de sodiu și apă, osmolalitatea urinei crește în timp ce concentrația de sodiu din urină scade. În aceste circumstanțe, excreția de sodiu poate scădea la mai puțin de 0,1% din încărcătura de sodiu filtrată.

management

Gestionarea epuizării sodiului și apei are două componente principale:

tratați cauza acolo unde este posibil, pentru a opri pierderile continue de sare și apă

înlocuiți deficitele de sare și apă și asigurați cerințele de întreținere continuă, de obicei prin înlocuirea lichidului intravenos atunci când epuizarea este severă.

Fluidoterapie intravenoasă

Caseta 16.6 prezintă cerințele zilnice de întreținere pentru apă și electroliți la un adult obișnuit, iar Caseta 16.7 rezumă compoziția unor lichide intravenoase disponibile pe scară largă. Alegerea lichidului și viteza de administrare depind de circumstanțele clinice, așa cum sunt evaluate la pat și din datele de laborator și așa cum este descris în Caseta 16.8.

În absența unui aport oral normal (ca la un pacient aflat în post sau postoperator în spital), trebuie furnizate cantități de întreținere de lichide, sodiu și potasiu. Dacă sunt identificate deficite sau pierderi patologice continue, vor fi necesare lichide și electroliți suplimentari. În perioadele prelungite de post (mai mult de câteva zile), trebuie acordată atenție și asigurării unui aport caloric și nutrițional suficient pentru a preveni catabolizarea excesivă a rezervelor de energie ale corpului (p. 120).

Alegerea fluidoterapiei intravenoase în tratamentul hipovolemiei semnificative se referă la conceptele din Figura 16.1 (p. 429). Dacă se administrează lichid care nu conține nici sodiu, nici proteine, acesta se va distribui în compartimentele lichidelor corporale proporțional cu distribuția normală a apei corporale totale. Astfel, administrarea a 1 L de 5% dextroză va contribui relativ puțin (aproximativ 3/40 din volumul perfuzat) la extinderea volumului plasmatic. Acest lucru face ca 5% dextroză să fie ineficientă în restabilirea circulației și perfuziei organelor vitale. Pe de altă parte, perfuzia intravenoasă a unei soluții saline izotonice (normale) are ca rezultat o expansiune mai eficientă a lichidului extracelular, deși o minoritate din volumul perfuzat (aproximativ 3/15) va contribui la volumul plasmatic.

16.6 Cerințe zilnice de bază de apă și electroliți

16.7 Compoziția unor lichide izotonice intravenoase

Cum se evaluează echilibrul fluidelor și electroliților la pacienții spitalizați

Pasul 1: evaluați starea volumului clinic

Examinați pacientul pentru semne de hipovolemie sau hipervolemie (vezi Caseta 16.4)

Verificați modificarea zilnică a greutății

Pasul 2: revizuiți diagrama echilibrului fluidelor

Verificați volumele totale IN și OUT în ziua anterioară (IN-OUT este pozitiv cu ~400 mL în echilibru normal, reflectând pierderi insensibile de lichide de ~800 mL și generarea metabolică de apă de ~400 mL)

Verificați modificarea cumulată a echilibrului zilnic de lichide în ultimele 3-5 zile

Corelați cifrele diagramei cu modificarea greutății și starea volumului clinic pentru a estima echilibrul net de fluide

Pasul 3: evaluarea procesului patologic în curs

Verificați pierderile din tractul gastrointestinal și drenurile chirurgicale

Estimați pierderile insensibile crescute (de exemplu, în febră) și sechestrarea internă („al treilea spațiu")

Pasul 4: verificați U&E cu plasmă (vezi Caseta 16.3)

Verificați Na plasma ca marker al echilibrului de apă relativ

Verificați K plasmatic ca ghid pentru echilibrul extracelular K

Verificați HCO3 ca un indiciu pentru tulburarea acido-bazică

Verificați ureea și creatinina pentru a monitoriza funcția renală

Pasul 5: prescrieți terapia adecvată de înlocuire cu lichide IV

Înlocuiți apa și electroliții de bază în fiecare zi (vezi Caseta 16.6)

Permiteți aportul oral anticipat și pierderea patologică de lichide

Ajustați cantitățile de apă (dacă IV, administrată de obicei ca izotonă 5% dextroză), sodiu și potasiu în funcție de rezultatele electroliților din plasmă



EBM 16.9 Perfuzii cu albumină în hipovolemie

„Pentru pacienții cu hipovolemie, nu există dovezi că albumina reduce mortalitatea în comparație cu alternative mai ieftine, cum ar fi soluția salină”.

• Roberts I și colab. Soluție de albumină umană pentru resuscitare și extindere a volumului la pacienții în stare critică. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2011, numărul 11. Art. nr.: CD001208.

Purtând mai departe acest raționament, ar putea fi de așteptat ca o soluție care conține proteine plasmatice să fie reținută în mare parte în plasmă, extinzând astfel la maximum volumul de fluid circulant și îmbunătățind perfuzia tisulară. Cu toate acestea, studii clinice recente nu au arătat niciun avantaj general al perfuziilor care conțin albumină în tratamentul hipovolemiei acute (caseta 16.9). Fluidele de resuscitare care conțin coloizi sintetici, cum ar fi polimerii carbohidrați, nu trebuie utilizate în resuscitarea acută a pacienților cu depleție de volum, deoarece nu oferă niciun beneficiu față de cristaloizi și sunt asociate cu o mortalitate crescută (vezi Caseta 17.21, p. 482).

Exces de sodiu

Etiologie și evaluare clinică

La pacienții cu funcție cardiacă și renală normală, aporturile excesive de sare și apă sunt compensate de excreția crescută și nu conduc la caracteristici evidente clinic de supraîncărcare cu sodiu și apă. Cu toate acestea, pacienții cu boală cardiacă, renală sau hepatică

16.10 Cauzele excesului de sodiu și apă

prezentă frecvent cu semne și simptome de exces de sodiu (Fig. 16.5). Acest lucru nu implică întotdeauna o creștere a volumului sanguin circulant, deoarece excesul de lichid se scurge adesea din capilare pentru a extinde compartimentul interstițial al ECF, în special în boli precum sindromul nefrotic și boala hepatică cronică care provoacă hipoalbuminemie. Cauzele importante ale excesului de sodiu sunt prezentate în Caseta 16.10.

Edemul periferic este cel mai frecvent semn fizic de expansiune a volumului ECF (p. 478). Cele mai frecvente trei tulburări sistemice asociate cu supraîncărcarea cu sodiu și lichide sunt insuficiența cardiacă, ciroza și sindromul nefrotic. În fiecare dintre acestea, retenția de sodiu este în mare măsură un răspuns secundar la insuficiența circulatorie cauzată de tulburarea primară, așa cum este ilustrat în Figura 16.5. Fiziopatologia este diferită în insuficiența renală, când cauza principală a expansiunii de volum este reducerea profundă a GFR care afectează excreția de sodiu și apă, iar mecanismele tubulare secundare sunt de

importanță mai mică. Mai multe detalii despre fiecare dintre aceste condiții sunt oferite în alte capitole ale acestei cărți.

management

Gestionarea supraîncărcării de volum ECF implică o serie de componente:

tratament specific îndreptat către cauza de bază, cum ar fi inhibitorii ECA în insuficiența cardiacă și corticosteroizii în nefropatia cu modificări minime

restricție de sodiu alimentar (la 50-80 mmol/zi) pentru a se potrivi cu capacitatea de excreție diminuată

tratament cu diuretice.

Terapie cu diuretice

Diureticele sunt importante în tratamentul stărilor de expansiune a ECF datorată retenției de sare și apă și în hipertensiune arterială (p. 606). Acţionează prin inhibarea reabsorbţiei sodiului în diferite locaţii de-a lungul nefronului (vezi Fig. 16.3, p. 431). Potența și efectele lor adverse se referă la mecanismul și locul lor de acțiune.

Mecanisme de acțiune

În tubul proximal, inhibitorii anhidrazei carbonice, cum ar fi acetazolamida, inhibă producția intracelulară de ioni H+, reducând astfel fracția de reabsorbție a sodiului care este schimbată cu H+ de către apicale.

schimbător de membrană sodiu-hidrogen. Aceste medicamente au o utilitate limitată, totuși, deoarece doar o mică parte din reabsorbția proximală a sodiului utilizează acest mecanism și o mare parte din sodiul care nu este reabsorbit poate fi reabsorbită de segmentele din aval ale nefronului.

În membrul ascendent gros al ansei lui Henle, diureticele de ansă precum furosemidul inhibă reabsorbția sodiului prin blocarea acțiunii co-transportatorului Na,K,2Cl a membranei apicale. Deoarece acest segment reabsoarbe o mare parte din sodiul filtrat, aceste medicamente sunt diuretice puternice și sunt utilizate în mod obișnuit în bolile asociate cu edem semnificativ.

În tubul distal precoce, tiazidele inhibă reabsorbția sodiului prin blocarea cotransportatorului clorură de sodiu din membrana apicală. Deoarece acest segment reabsoarbe o fracțiune mult mai mică din sodiul filtrat, acestea sunt mai puțin puternice

decât diureticele de ansă, dar sunt utilizate pe scară largă în tratamentul hipertensiunii arteriale și al edemului mai puțin sever.

Toate medicamentele diuretice care acționează în segmentele proximale, ansei și distale precoce provoacă excreția nu numai de sodiu (și odată cu acesta apă), ci și de potasiu. Acest lucru apare în mare parte ca rezultat al livrării unor cantități crescute de sodiu în canalele colectoare distale/corticale tardive, unde reabsorbția sodiului este asociată cu excreția de potasiu și este amplificată dacă nivelurile circulante de aldosteron sunt ridicate. Prin contrast, medicamentele care acționează pentru a inhiba reabsorbția sodiului în segmentul de canal colector distal/cortical târziu sunt asociate cu o secreție redusă de potasiu și sunt descrise ca „economisitoare de potasiu". O țintă a acțiunii medicamentului în acest segment este canalul apical de sodiu din celulele principale (vezi Fig. 16.3), care este blocat de medicamente precum amilorida și triamterenul. Un altul este receptorul mineralocorticoid, la care legarea aldosteronului este blocată de spironolactonă și eplerenonă.

O caracteristică importantă a medicamentelor diuretice cele mai frecvent utilizate (furosemid, tiazide și amilorida) este că acționează asupra moleculelor lor de transport țintă din partea luminală a epiteliului tubular. Deoarece sunt foarte legați de proteine în plasmă, foarte puțin ajunge în lichidul urinar prin filtrare glomerulară, dar există mecanisme active de transport pentru secretarea acizilor și bazelor organice, inclusiv aceste medicamente, de-a lungul peretelui tubular proximal în lumen, ceea ce duce la eliberarea unor concentrații adecvate de medicament către segmentele tubulare ulterioare. Acest proces secretor poate fi afectat de anumite alte medicamente și, de asemenea, de anioni organici acumulați, așa cum se întâmplă în insuficiența renală cronică și insuficiența hepatică cronică, ceea ce duce la rezistența la diuretice.

Diureticele osmotice acționează independent de mecanismul de transport specific. Sunt filtrate liber la nivelul glomerulului, dar nu sunt reabsorbite de nicio parte a sistemului tubular. Ele rețin fluidul osmotic în lumenul tubular și limitează gradul de reabsorbție a sodiului în mai multe segmente. Manitolul este cel mai frecvent utilizat diuretic osmotic. Se administrează prin perfuzie intravenoasă pentru a realiza diureza pe termen scurt în afecțiuni precum edem cerebral.

Utilizarea clinică a diureticelor

La selectarea unui medicament diuretic pentru hipertensiune arterială sau tulburări de edem, trebuie respectate următoarele principii:

Utilizați doza minimă eficientă.

Utilizați pentru o perioadă de timp cât de scurtă este necesar.

Monitorizați în mod regulat pentru efectele adverse.

Efecte secundare renale

Alegerea diureticului va fi determinată de potența necesară, de prezența unor condiții coexistente și de profilul anticipat al efectelor secundare.

Efectele adverse întâlnite la cele mai frecvent utilizate clase de diuretice (medicamente de ansă și medicamente tiazidice) sunt rezumate în Caseta 16.11. Depleția de volum și tulburările electrolitice apar de obicei, așa cum se prevede din mecanismul lor de acțiune. Efectele secundare metabolice enumerate sunt rareori de semnificație clinică și pot reflecta efecte asupra canalelor K+ care influențează secreția de insulină (p. 800). Deoarece majoritatea medicamentelor din aceste clase sunt sulfonamide, există o incidență relativ mare a reacțiilor de hipersensibilitate și efecte secundare idiosincratice ocazionale într-o varietate de sisteme de organe.

Profilul efectelor secundare ale diureticelor care economisesc potasiu diferă în mai multe aspecte importante de cel al altor diuretice. Tulburările de potasiu, magneziu și echilibrul acido-bazic sunt în sens invers, astfel că în sânge se găsesc niveluri normale sau crescute de potasiu și magneziu și există tendința de acidoză metabolică, mai ales atunci când funcția renală este afectată.

Rezistența la diuretice este întâlnită într-o varietate de circumstanțe, inclusiv afectarea funcției renale, activarea mecanismelor de reținere a sodiului, afectarea biodisponibilității orale (de exemplu, la pacienții cu boli gastrointestinale) și scăderea fluxului sanguin renal. În aceste circumstanțe, terapia intravenoasă de scurtă durată cu un agent care acționează în buclă, cum ar fi furosemidul, poate fi utilă. Combinațiile de diuretice administrate pe cale orală pot crește, de asemenea, potența. Fie o ansă, fie un medicament tiazidic poate fi combinat cu un medicament care economisește potasiul și toate cele trei clase pot fi utilizate împreună pentru perioade scurte, cu monitorizare clinică și de laborator atent supravegheată.

TULBURĂRI ALE BILANTULUI DE APĂ

Aportul zilnic de apă poate varia de la aproximativ 500 ml până la câțiva litri pe zi. În timp ce o anumită cantitate de apă este pierdută prin scaun, transpirație și tractul respirator („pierderi insensibile”, aproximativ 800 ml/zi), iar o parte de apă este generată prin metabolismul oxidativ („apă metabolică”, aproximativ 400 ml/zi), rinichii sunt responsabili în principal pentru ajustarea excreției de apă pentru a menține constanta conținutului de apă corporală și a osmolarii fluidelor din organism (28-295). mmol/kg).

Anatomia și fiziologia funcțională a manipulării apei renale

În timp ce reglarea volumului total de ECF este realizată în mare măsură prin controlul renal al excreției de sodiu, există și mecanisme care să permită excreția unei încărcături de

apă „pură” atunci când aportul de apă este mare și pentru reținerea apei atunci când accesul este restricționat.

Aceste funcții sunt realizate în mare parte prin bucla lui Henle și canalele colectoare. Configurația în contracurent a fluxului în membrele adiacente ale buclei (vezi Fig. 16.2, p. 430), implică mișcarea osmotică a apei din membrele descendente și reabsorbția substanței dizolvate din membrele ascendente învecinate, pentru a stabili un gradient de osmolalitate de la izotonic (cum ar fi plasma) în cortexul renal (mround/kg) în partea hipertonică a cortexului renal. medulara. În același timp, lichidul care iese din membrul ascendent gros este hipotonic în comparație cu plasma, deoarece a fost diluat prin reabsorbția sodiului, dar nu a apei, din membrul ascendent gros și tubul distal precoce. Pe măsură ce acest fluid diluat trece de la cortex prin sistemul de conducte colectoare la pelvisul renal, traversează gradientul interstițial medular de osmolalitate creat de operarea ansei lui Henle, iar apa este reabsorbită.

Alte modificări ale osmolalității urinei la trecerea prin canalele colectoare depind de nivelul circulant al hormonului antidiuretic (ADH), care este eliberat de glanda pituitară posterioară în condiții de osmolalitate plasmatică crescută sau hipovolemie (cap. 20).

Când aportul de apă este mare și osmolalitatea plasmei este normală sau normală scăzută, nivelurile de ADH sunt suprimate, iar conductele colectoare rămân impermeabile la apă. Osmolalitatea fluidului luminal rămâne scăzută, ducând la excreția unei urine diluate (osmolalitate minimă de aproximativ 50 mmol/kg la un tânăr sănătos).

Atunci când aportul de apă este limitat și osmolalitatea plasmatică este ridicată sau în prezența scăderii volumului plasmatic, nivelul ADH crește. Acest lucru determină creșterea permeabilității la apă a canalelor colectoare prin legarea ADH la receptorul V2, ceea ce îmbunătățește permeabilitatea la apă a conductelor colectoare prin inserarea canalelor de acvaporină (AQP-2) în membrana celulară luminală. Aceasta are ca rezultat reabsorbția osmotică a apei pe toată lungimea canalului colector, osmolalitatea maximă a urinei se apropie de cea din vârful medular (până la 1200 mmol/kg).

Paralel cu aceste modificări ale eliberării de ADH sunt modificări ale comportamentului de căutare a apei declanșate de senzația de sete, care devine, de asemenea, activată pe măsură ce osmolalitatea plasmatică crește.

Pe scurt, pentru o diluare adecvată a urinei trebuie să existe:

livrarea adecvată a soluției în ansa Henle și tubul distal precoce

funcția normală a ansei Henle și a tubului distal precoce

absența ADH în circulație.

Dacă oricare dintre aceste procese este defectuoasă, pot apărea retenție de apă și hiponatremie.

În schimb, pentru a obține concentrarea urinei trebuie să existe:

livrarea adecvată a soluției în ansa Henle

funcția normală a buclei lui Henle

Eliberarea ADH în circulație

Acțiunea ADH asupra conductelor colectoare.

Eșecul oricăruia dintre acești pași poate duce la pierderi necorespunzătoare de apă și hipernatremie.

Prezentând probleme în tulburările echilibrului hidric

Tulburări ale echilibrului apei din corp, în absența modificărilor echilibrului de sodiu, modifică concentrația plasmatică de sodiu și, prin urmare, osmolalitatea plasmatică. Când osmolalitatea extracelulară se modifică brusc, apa curge rapid prin membranele celulare, rezultând umflarea celulelor (în timpul hipo-osmolalității) sau contracția (în timpul hiperosmolalității). Funcția cerebrală este foarte sensibilă la astfel de modificări de volum, în special la umflarea creierului în timpul hipo-osmolalității, care poate duce la creșterea presiunii intracerebrale și la reducerea perfuziei cerebrale.

Hiponatremie

Etiologie și evaluare clinică

Hiponatremia (Na plasmatic < 135 mmol/L) este o anomalie electrolitică frecventă, care este adesea asimptomatică dar care poate fi asociată și cu tulburări profunde ale funcției cerebrale, manifestându-se sub formă de anorexie, greață, vărsături, confuzie, letargie, convulsii și comă. Probabilitatea apariției simptomelor este legată mai degrabă de viteza cu care se dezvoltă anomaliile electrolitice decât de severitatea lor. Când osmolalitatea plasmatică scade rapid, apa curge în celulele cerebrale, care devin umflate și ischemice. Cu toate acestea, atunci când hiponatremia se dezvoltă treptat, neuronii cerebrali au timp să răspundă prin reducerea osmolalității intracelulare, prin excreția de potasiu și reducerea sintezei de osmoliți organici intracelulari (Fig. 16.6). Se reduce astfel gradientul osmotic care favorizează mișcarea apei în celule și se evită simptomele.

Cauzele hiponatremiei sunt cel mai bine clasificate în funcție de orice modificări asociate ale volumului ECF (caseta 16.12). În toate cazurile, există reținere de apă în raport cu sodiul și examinarea clinică, mai degrabă decât rezultatele biochimice, oferă un indiciu al cauzei care stau la baza.

Ar trebui luate în considerare și cauzele artefactuale ale hiponatremiei. Acestea pot apărea în prezența hiperlipidemiei sau hiperproteinemiei severe, când fracția apoasă a specimenului de plasmă este redusă din cauza volumului ocupat de macromolecule (deși

acest artefact este dependent de tehnologia testului). Hiponatremia tranzitorie poate apărea și din cauza deplasărilor osmotice ale apei din celule în timpul stărilor hiperosmolare cauzate de hiperglicemie acută sau de perfuzia cu manitol.

Hiponatremie cu hipovolemie

Pacienții care au hiponatremie în asociere cu un deficit de sodiu („hiponatremie depletivă") au caracteristici clinice de hipovolemie (vezi Caseta 16.4, p. 433) și rezultate de laborator susținătoare, inclusiv urinare scăzută.

Umflare cerebrală edem cerebral

Fig. 16.6 Hiponatremia și creierul. Cifrele reprezintă osmolalitatea (osmo) în mmol/kg.

16.12 Cauzele hiponatremiei

concentrație de sodiu (< 30 mmol/L) și activitate crescută a reninei plasmatice. Cauza pierderii de sodiu este de obicei evidentă; exemple comune sunt prezentate în Caseta 16.12.

Hiponatremie cu euvolemie

Pacienții din acest grup (hiponatremie diluțională) nu prezintă tulburări majore ale conținutului de sodiu din organism și sunt euvolemici clinic. Excesul de apă corporală poate fi rezultatul unui aport anormal de mare, fie pe cale orală (polidipsie primară), fie ca urmare a lichidelor perfuzate medical (sub formă de soluții intravenoase de dextroză sau prin absorbția lichidului de irigare a vezicii urinare fără sodiu după prostatectomie).

Retenția de apă apare și în sindromul de secreție inadecvată a ADH (SIADH). În această afecțiune, o sursă endogenă de ADH (fie cerebrală sau derivată din tumori) favorizează retenția de apă de către rinichi în absența unui stimul fiziologic adecvat (Caseta 16.13). Diagnosticul clinic presupune ca pacientul să fie euvolemic, fără semne de boală cardiacă, renală sau hepatică potențial asociată cu hiponatremie. Ar trebui excluși și alți stimuli non-osmotici care provoacă eliberarea de ADH (durere, stres, greață). Rezultatele de laborator susținătoare sunt prezentate în Caseta 16.13. În această situație, concentrațiile plasmatice de sodiu, clorură, uree și acid uric sunt scăzute, cu o osmolalitate în mod corespunzător redusă. Osmolalitatea urinei, care din punct de vedere fiziologic ar trebui să fie maxim diluată (aproximativ 50 mmol/kg) în fața osmolalității plasmatice scăzute, este mai mare de cel puțin 100 mmol/kg și într-adevăr este de obicei mai mare decât osmolalitatea plasmatică. Concentrația de sodiu în urină este de obicei ridicată (> 30 mmol/L), în concordanță cu euvolemie și lipsa factorilor compensatori care promovează retenția de sodiu.

Hiponatremie cu hipervolemie

În această situație, retenția de apă în exces este asociată cu retenția de sodiu și extinderea volumului, ca în insuficiența cardiacă, bolile hepatice sau bolile de rinichi.

Investigatii

Electroliții din plasmă și urină și osmolalitatea (caseta 16.14) sunt de obicei singurele teste necesare pentru clasificarea hiponatremiei. Îndoiala cu privire la semnele clinice ale volumului ECF poate fi rezolvată prin măsurarea activității reninei plasmatice.

16.13 Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH): cauze și diagnostic

Tumori

Tulburări ale SNC: accident vascular cerebral, traumatisme, infecție, psihoză, porfirie

Tulburări pulmonare: pneumonie, tuberculoză, boală pulmonară obstructivă

Medicamente: anticonvulsivante, psihotrope, antidepresive, citotoxice, agenți hipoglicemici orali, opiacee

Idiopat

Diagnostic

Concentrație scăzută de sodiu în plasmă (de obicei < 130 mmol/L)

Osmolalitate plasmatică scăzută (< 270 mmol/kg)

Osmolalitatea urinei nu este minim scăzută (de obicei > 150 mmol/kg)

Concentrația de sodiu în urină nu este minim scăzută (> 30 mmol/L)

Uree plasmatică normală scăzută, creatinină, acid uric

Excluderea altor cauze de hiponatremie (vezi Caseta 16.12)

Context clinic adecvat (mai sus)

16.14 Na urina și osmolalitatea în diagnosticul diferențial al hiponatremiei*

Măsurarea ADH nu este în general utilă pentru a face distincția între aceste categorii de hiponatremie. Acest lucru se datorează faptului că ADH este activată atât în stările hipovolemice, cât și în majoritatea stărilor hipervolemice cronice, deoarece circulația afectată în acele tulburări activează eliberarea de ADH prin mecanisme non-osmotice. Într-adevăr, aceste tulburări pot avea niveluri mai mari de ADH circulant decât pacienții cu

SIADH. Singurele tulburări enumerate în Caseta 16.12 în care ADH este suprimată sunt polidipsia primară și intoxicația cu apă iatrogenă, în care starea hipo-osmolară inhibă eliberarea ADH din hipofizar.

management

Tratamentul hiponatremiei depinde în mod critic de rata de dezvoltare, severitatea și cauza de bază. Dacă hiponatremia s-a dezvoltat rapid (de la ore până la zile) și există semne de edem cerebral, cum ar fi obtuzia sau convulsii, nivelurile de sodiu trebuie restabilite rapid la normal prin perfuzie de clorură de sodiu hipertonică (3%). O abordare comună este de a administra un bolus inițial de 100 ml, care poate fi repetat o dată sau de două ori în primele ore de observație, în funcție de răspunsul neurologic și de creșterea sodiului plasmatic.

Pe de altă parte, corectarea rapidă a hiponatremiei care s-a dezvoltat lent (de la săptămâni până la luni) poate fi periculoasă, deoarece celulele creierului se adaptează la hipo-osmolalitatea care se dezvoltă lent prin reducerea osmolalității intracelulare, menținând astfel volumul celular normal (vezi Fig. 16.6). În aceste condiții, o creștere bruscă a osmolalității extracelulare poate duce la deplasarea apei din neuroni, reducându-le brusc volumul și determinându-i să se desprindă de tecile lor de mielină. „Mielinoliza" rezultată poate produce leziuni structurale și funcționale permanente ale structurilor mijlocii ale creierului și este în general fatală. Viteza de corecție a concentrației plasmatice de Na în hiponatremia cronică asimptomatică nu trebuie să depășească 10 mmol/L/zi, iar o rată și mai lentă este în general mai sigură.

Cauza de bază trebuie tratată. Pentru pacienții cu hipovolemie, aceasta implică controlul sursei pierderii de sodiu și administrarea de soluție salină intravenoasă, dacă se justifică clinic. Pacienții cu hiponatremie diluțională răspund în general la restricția de lichide în intervalul 600-1000 ml/zi, însoțită de

posibil prin retragerea stimulului precipitant (cum ar fi medicamentele care provoacă SIADH). Dacă răspunsul sodiului plasmatic este inadecvat, tratamentul cu demeclociclină (600-900 mg/zi) poate fi util prin creșterea excreției apei, prin efectul său inhibitor asupra răspunsului la ADH în canalul colector. O alternativă eficientă pentru subiecții cu hiponatremie persistentă din cauza SIADH prelungită este terapia orală cu uree (30-45 g/zi), care asigură o încărcătură de soluți pentru a promova excreția apei. Acolo unde sunt disponibili, antagoniști orali ai receptorilor de vasopresină, cum ar fi tolvaptan, pot fi utilizaţi pentru a bloca componenta mediată de ADH a retenţiei de apă într-o serie de stări hiponatremice. Pacienții hipervolemici cu hiponatremie au nevoie de tratament al afecțiunii de bază, însoțit de utilizarea precaută a diureticelor în combinație cu restricție strictă de lichide. Diureticele care economisesc potasiu pot fi deosebit de utile în acest context în care există hiperaldosteronism secundar semnificativ.

Hipernatremie

Etiologie și evaluare clinică

Așa cum hiponatremia reprezintă o defecțiune a mecanismelor de diluare a urinei în timpul accesului liber la apă, la fel și hipernatremia (Na plasmatic > 148 mmol/L) reflectă o concentrație inadecvată a urinei în fața aportului restrâns de apă. Acest lucru se poate datora eșecului de a genera un gradient de concentrație medular adecvat (stări scăzute de RFG, terapie cu diuretice de ansă), dar mai frecvent se datorează eșecului sistemului ADH, fie din cauza leziunilor hipofizare (diabet insipid central sau „cranian", p. 794), fie din cauza că celulele ductului colector nu sunt capabile să răspundă la diabetul insiprogenic circulant.

Pacienții cu hipernatremie au, în general, funcția cerebrală redusă, fie ca problemă primară, fie ca urmare a hipernatremiei în sine, care are ca rezultat deshidratarea neuronilor și contracția creierului. În prezența unui mecanism de sete intact și a capacității păstrate de a obține și a ingera apă, hipernatremia poate să nu progreseze foarte departe. Dacă nu se obține suficientă apă, pot rezulta amețeli, confuzie, slăbiciune și în cele din urmă comă și moarte.

Cauzele hipernatremiei sunt cel mai bine grupate în funcție de tulburarea asociată, dacă există, în conținutul total de sodiu din organism (Caseta 16.15). Este important să ne amintim că hipernatremia poate fi iatrogenă și să reiterăm că, indiferent de cauza de bază, hipernatremia susținută sau severă reflectă, în general, un mecanism afectat de sete sau o receptivitate la sete.

management

Tratamentul hipernatremiei depinde atât de rata de dezvoltare, cât și de cauza de bază. Dacă există motive să credem că afecțiunea s-a dezvoltat rapid, contracția neuronală poate fi acută și se poate încerca o corecție relativ rapidă. Acest lucru poate fi realizat prin perfuzarea unui volum adecvat de lichid intravenos (izotonă 5% dextroză sau hipotonică 0,45% salină) la o rată inițială de 50-70 ml/oră. Cu toate acestea, la pacienții mai în vârstă, instituționalizați, este mai probabil ca tulburarea să se fi dezvoltat lent și trebuie avută o precauție extremă la scăderea sodiului plasmatic pentru a evita riscul de edem cerebral. Acolo unde este posibil, trebuie abordată și cauza subiacentă (a se vedea caseta 16.15).

16.15 Cauzele hipernatremiei

16.16 Hiponatremie și hipernatremie la bătrânețe

Scăderea RFG: pacienții vârstnici sunt predispuși atât la hiponatremie, cât și la hipernatremie, în principal pentru că, pe măsură ce RFG scade odată cu vârsta, capacitatea rinichiului de a dilua sau concentra urina este afectată.

Hiponatremie: apare atunci când aportul liber de apă continuă în prezența unui aport redus de sare și/sau a medicamentelor diuretice (în special tiazide).

Eliberarea de ADH: retenția de apă este agravată de orice afecțiune care stimulează eliberarea de ADH, în special insuficiența cardiacă. Mai mult, răspunsul ADH la stimuli non-osmotici poate fi mai rapid la subiecții mai în vârstă. Restricția adecvată a apei poate fi o parte cheie a managementului.

Hipernatremie: apare atunci când aportul de apă este inadecvat, din cauza restricțiilor fizice care împiedică accesul la băuturi și/sau sete tocit. Ambele sunt prezente frecvent la pacienții cu demență avansată sau în urma unui accident vascular cerebral sever.

Sarea alimentara: hipernatremia se agraveaza daca se administreaza suplimente alimentare sau medicamente cu continut mare de sodiu (in special preparate efervescente). Prescrierea adecvată a lichidelor este o parte cheie a managementului.

Pacienții vârstnici sunt predispuși, în circumstanțe diferite, atât la hiponatremie, cât și la hipernatremie, iar un indice ridicat de suspiciune a acestor tulburări electrolitice este adecvat la pacienții vârstnici cu modificări recente ale comportamentului (Caseta 16.16).

TULBURĂRI ALE ECHILIULUI DE POTASIU

Potasiul este cationul intracelular major (vezi Fig. 16.1, p. 429), iar gradientul abrupt de concentrație pentru potasiu de-a lungul membranei celulare a celulelor excitabile joacă un rol important în generarea potențialului de membrană de repaus și în permiterea propagarii potențialului de acțiune care este crucial pentru funcționarea normală a țesuturilor nervoase, musculare și cardiace. Controlul echilibrului de potasiu din organism este descris mai jos.

Modificările în distribuția potasiului între compartimentele ICF și ECF pot modifica concentrația de potasiu în plasmă, fără nicio modificare generală a conținutului total de potasiu din organism. Potasiul este condus în celule de

alcaloza extracelulară și de o serie de hormoni, inclusiv insulina, catecolaminele (prin receptorul p2) și aldosteronul. Oricare dintre acești factori poate produce hipokaliemie, în timp ce acidoza extracelulară, lipsa de insulină și insuficiența sau blocarea catecolaminelor sau aldosteronului pot provoca hiperkaliemie din cauza efluxului de potasiu din compartimentul intracelular.

Anatomia și fiziologia funcțională a manipulării renale a potasiului

În starea de echilibru, rinichii excretă aproximativ 90% din aportul zilnic de potasiu, de obicei 80-100 mmol/zi. Potasiul este filtrat liber la glomerul; aproximativ 65% este reabsorbit în tubul proximal și încă 25% în membrul gros ascendent al ansei lui Henle. Puțin potasiu este transportat în tubul distal timpuriu, dar un flux secretor semnificativ de potasiu în urină are loc în tubul distal târziu și ductul colector cortical pentru a se asigura că cantitatea îndepărtată din sânge este proporțională cu sarcina ingerată.

Mecanismul de secreție de potasiu în părțile distale ale nefronului este prezentat în Figura 16.3D (p. 431). Mișcarea potasiului din sânge în lumen este dependentă de absorbția activă prin membrana celulară bazală de către Na,K-ATPaza, urmată de difuzia potasiului printr-un canal de potasiu al membranei luminale (ROMK) în lichidul tubular. Gradientul electrochimic pentru mișcarea potasiului în lumen este contribuit atât de concentrația mare de potasiu intracelular, cât și de diferența negativă de potențial luminal în raport cu sângele.

O serie de factori influențează viteza de secreție de potasiu. Influențele luminale includ rata de livrare a sodiului și fluxul de fluid prin tubul distal târziu și canalele colectoare corticale. Acesta este un factor major responsabil pentru pierderea crescută de potasiu care însoțește tratamentul diuretic. Agenții care interferează cu generarea potențialului luminal negativ afectează, de asemenea, secreția de potasiu, iar aceasta este baza secreției reduse de potasiu asociată cu diureticele care economisesc potasiu, cum ar fi amilorida. Factorii care acționează pe partea de sânge a acestui segment tubular includ potasiul plasmatic și pH-ul, astfel încât hiperkaliemia și alcaloza îmbunătățesc în mod direct secreția de potasiu. Cu toate acestea, cel mai important factor în ajustarea acută și cronică a secreției de potasiu pentru a se potrivi cu sarcina metabolică de potasiu este aldosteronul.

După cum se arată în Figura 16.7, există o relație de feedback negativ între concentrația de potasiu în plasmă și aldosteron. Pe lângă reglarea sa de către sistemul renină-angiotensină (vezi Fig. 20.19, p. 771), aldosteronul este eliberat din cortexul suprarenal ca răspuns direct la un potasiu plasmatic crescut. Aldosteronul acționează apoi asupra rinichilor pentru a îmbunătăți secreția de potasiu, secreția de hidrogen și reabsorbția sodiului, în tubul distal târziu și canalele colectoare corticale. Excreția crescută de potasiu rezultată menține potasiul plasmatic într-un interval îngust (3,3-4,7 mmol/L). Factorii care reduc nivelurile de angiotensină II pot afecta indirect echilibrul potasiului prin reducerea creșterii aldosteronului, care altfel ar fi provocată de hiperkaliemie. Acest lucru explică riscul crescut de hiperkaliemie în timpul terapiei cu inhibitori ai ECA și medicamente înrudite.

HIPOKALEMIE

HIPERCALEMIA

Fig. 16.8 ECG în hipokaliemie și hiperkaliemie.

Prezentând probleme în tulburările echilibrului de potasiu

Hipokaliemie

Etiologie și evaluare clinică

Pacienții cu hipokaliemie ușoară (plasma K 3,03,3 mmol/L) sunt în general asimptomatici, dar reduceri mai profunde ale potasiului plasmatic duc adesea la slăbiciune musculară și oboseală asociată. Pot apărea bătăi ectopice ventriculare sau aritmii mai grave, iar efectele aritmogene ale digoxinei pot fi potențate. Apar modificări tipice ECG, care afectează în special unda T (Fig. 16.8). Obstrucția funcțională a intestinului poate apărea din cauza

ileusului paralitic. Hipokaliemia de lungă durată provoacă leziuni tubulare renale (nefropatie hipokaliemică) și interferează cu răspunsul tubular la ADH (diabetul insipid nefrogen dobândit), ducând la poliurie și polidipsie.

Principalele cauze ale hipokaliemiei și o abordare a diagnosticului diferenţial sunt prezentate în Figura 16.9.

Hipokaliemie

- Alcaloza

Urina K

> 20-30 mmol/zi

RENAL

T Pierderi excesive de K

Exces de insulină

Agonişti ai catecolaminei p2

Paralizie periodică hipokaliemică

□ **Dietetice**

terapie IV

Urina K

< 20-30 mmol/zi

GASTROINTESTINAL

Cu hipertensiune arterială

Hiperaldosteronism

1° (inclusiv sindromul Conn)

2° (cu ischemie renală)

Alte forme de activare a receptorilor mineralocorticoizi

Sindromul Cushing/ACTH ectopic Terapia cu corticosteroizi

Exces aparent de mineralocorticoizi Lemn dulce/carbenoxolonă

sindromul Liddle

Cu tensiune arterială normală - scăzută

Cu alcaloză

Terapie diuretică (ansă și tiazidă)

sindroamele Bartter și Gitelman

Cu acidoza

Acidoză tubulară renală (tipurile 1 și 2)

Terapia cu inhibitori ai anhidrazei carbonice

Cu pH variabil

Diureza post-obstructivă

Recuperare după necroză tubulară acută

epuizarea Mg

Fig. 16.9 Arborele de decizie diagnostic pentru hipokaliemie. (ACTH = hormon adrenocorticotrofic)

Trebuie luată în considerare redistribuirea potasiului în celule, deoarece corectarea factorilor implicați (vezi mai sus) poate fi suficientă pentru a corecta concentrația plasmatică. Un aport inadecvat de potasiu poate contribui la hipokaliemie, dar este puțin probabil să fie singura cauză, cu excepția cazurilor extreme. În general, hipokaliemia indică

o pierdere anormală de potasiu din organism, fie prin rinichi, fie prin tractul gastrointestinal. Atunci când nu există un indiciu clinic evident asupra căii implicate, măsurarea potasiului urinar poate fi utilă; dacă rinichiul este calea de pierdere a potasiului, potasiul urinar este ridicat (> 30 mmol/zi), în timp ce dacă potasiul se pierde prin tractul gastrointestinal, rinichiul reține potasiul, rezultând un potasiu urinar mai scăzut (în general < 20 mmol/zi). Trebuie remarcat, totuși, că, dacă pierderea de lichid gastrointestinal este asociată și cu hipovolemie, poate apărea activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, determinând pierderea crescută de potasiu în urină.

Cauzele renale ale hipokaliemiei pot fi împărțite în cele cu și cele fără hipertensiune. Hipokaliemia în prezența hipertensiunii se poate datora secreției crescute de aldosteron în sindromul Conn (p. 780) sau unui defect genetic care afectează canalele de sodiu în nefronul distal (sindromul Liddle). Aportul excesiv de lemn dulce sau tratamentul cu carbenoxolonă poate avea ca rezultat un tablou clinic similar, datorită inhibării enzimei renale 11ȘHSD2, care inactivează cortizolul în țesuturile periferice.

Dacă tensiunea arterială este normală sau scăzută, hipokaliemia poate fi clasificată în funcție de modificarea asociată a echilibrului acido-bazic. Defectele ereditare ale transportului tubular trebuie suspectate atunci când apare hipopotasemie în asociere cu alcaloză, cu condiția să fie exclusă utilizarea diureticelor. O astfel de boală este sindromul Bartter, în care reabsorbția de sodiu în membrul gros ascendent al lui Henle este defectuoasă, de obicei din cauza unei mutații cu pierderea funcției a transportorului NKCC2. Caracteristicile clinice și biochimice sunt similare cu tratamentul cronic cu furosemid. În sindromul Gitelman există o mutație cu pierdere a funcției care afectează transportorul NCCT în tubul distal precoce. Caracteristicile clinice și biochimice sunt similare cu tratamentul cronic cu tiazide. Rețineți că, în timp ce atât sindroamele Bartter, cât și sindroamele Gitelman sunt caracterizate prin hipokaliemie și hipomagneziemie, excreția urinară de calciu este crescută în sindromul Bartter, dar este scăzută în sindromul Gitelman, analog cu efectele diureticelor de ansă și, respectiv, tiazidice asupra transportului de calciu (vezi Caseta p. 16 4361).

Dacă apare hipopotasemie în prezența unei tensiuni arteriale normale și a acidozei metabolice, trebuie suspectată acidoza tubulară renală (proximală sau distală „clasică") (p. 446).

Când hipokaliemia se datorează risipei de potasiu prin tractul gastrointestinal, cauza este de obicei evidentă clinic. În unele cazuri, când există inducerea ocultă a vărsăturilor, hipokaliemia este asociată în mod caracteristic cu alcaloză metabolică, din cauza pierderii acidului gastric. În cazul în care, totuși, pierderea de potasiu a avut loc prin utilizarea subreptițioasă a aperienților, hipokaliemia este în general asociată cu acidoză metabolică. În ambele cazuri, excreția urinară de potasiu este scăzută, cu excepția cazului în care există o depleție semnificativă a volumului extracelular, care poate crește nivelurile urinare de potasiu prin stimularea producției de aldosteron.

Investigatii

Măsurarea electroliților plasmatici, bicarbonatului, potasiului în urină și uneori a calciului și magneziului plasmatic este de obicei suficientă pentru a stabili diagnosticul. Dacă diagnosticul rămâne neclar, renina plasmatică ar trebui să fie

măsurat. Nivelurile sunt scăzute la pacienții cu hiperaldosteronism primar (p. 780) și alte forme de exces de mineralocorticoizi, dar crescute în alte cauze de hipokaliemie.

Cauza hipokaliemiei poate rămâne neclară în ciuda investigațiilor de mai sus atunci când măsurătorile potasiului urinar nu sunt concludente și istoricul este incomplet sau nesigur. Multe astfel de cazuri sunt asociate cu alcaloza metabolică, iar în acest context măsurarea concentrației de clorură în urină poate fi de ajutor. O clorură urinară scăzută (< 30 mmol/L) este caracteristică vărsăturilor (spontan sau autoindus, în care clorura este pierdută în HCl în vărsături), în timp ce o clorură urinară > 40 mmol/L sugerează terapie diuretică (fază acută) sau o tulburare tubulară precum sindromul Bartter sau Gitel-man. Diferențierea între utilizarea diureticelor oculte și tulburările tubulare primare poate fi realizată prin efectuarea unui screening de urină pentru medicamente diuretice.

management

Tratamentul hipokaliemiei implică mai întâi determinarea cauzei și apoi corectarea acesteia acolo unde este posibil. Dacă problema este în principal una de redistribuire a potasiului în celule, inversarea acesteia (de exemplu, corectarea alcalozei) poate fi suficientă pentru a restabili potasiul plasmatic fără a furniza suplimente. În majoritatea cazurilor, totuși, va fi necesară o anumită formă de înlocuire a potasiului. Acest lucru se poate realiza în general cu tablete de clorură de potasiu cu eliberare lentă, dar în circumstanțe mai acute poate fi necesară administrarea intravenoasă de clorură de potasiu. Viteza de administrare depinde de severitatea hipokaliemiei și de prezența complicațiilor cardiace sau neuromusculare, dar în general nu trebuie să depășească 10 mmol de potasiu pe oră. La pacienții cu hipokaliemie severă, care pune viața în pericol, concentrația de potasiu din lichidul perfuzat poate fi crescută la 40 mmol/L dacă se utilizează o venă periferică, dar concentrații mai mari trebuie perfuzate într-o venă „centrală” mare cu monitorizare cardiacă continuă.

În situația mai puțin frecventă în care apare hipopotasemie în prezența acidozei sistemice, sărurile alcaline de potasiu, cum ar fi bicarbonatul de potasiu, pot fi administrate pe cale orală. Dacă este prezentă și depleția de magneziu, poate fi necesară înlocuirea magneziului pentru ca hipokaliemia să fie corectată, deoarece magneziul celular scăzut poate îmbunătăți mecanismul de secreție tubulară de potasiu, provocând pierderi urinare continue. În unele circumstanțe, diureticele care economisesc potasiu, cum ar fi amilorida, pot ajuta la corectarea hipokaliemiei, hipomagnezemiei și alcalozei metabolice, în special atunci când diureticele de ansă sau tiazidice sunt cauza de bază.

Hiperkaliemie

Etiologie și evaluare clinică

Hiperkaliemia se poate prezenta cu slăbiciune musculară progresivă, dar uneori nu există simptome până când apare stopul cardiac. Modificările tipice ECG sunt prezentate în Figura 16.8. Vârful undei T este un semn ECG precoce, dar lărgirea complexului QRS prezice o aritmie cardiacă periculoasă.

Hiperkaliemia poate apărea fie din cauza redistribuirii potasiului între ICF și ECF, fie deoarece aportul depășește excreția. De asemenea, este important să ne amintim că hiperkaliemia poate fi, de asemenea, artefactuală din cauza hemolizei in vitro a probelor de sânge. O abordare pentru definirea cauzei de bază a hiperkaliemiei este prezentată în Figura 16.10. Redistribuirea potasiului de la ICF la ECF poate apărea în prezența acidozei sistemice, sau când nivelurile circulante de insulină, catecolamine și aldosteron sunt reduse sau când efectele acestor hormoni sunt blocate (p. 440). Aportul ridicat de potasiu poate contribui la hiperkaliemie, dar este rareori singura explicație, cu excepția cazului în care mecanismele de excreție renală sunt afectate.

Excreția afectată a potasiului în urină poate fi asociată cu o RFG redusă, ca în leziuni renale acute sau boli renale cronice. Leziunea renală acută poate fi asociată cu hiperkaliemie severă atunci când există o încărcătură concomitentă de potasiu, cum ar fi în rabdomioliză sau în sepsis, în special când este prezentă acidoză. În boala cronică de rinichi, de obicei apare adaptarea la niveluri moderat crescute de potasiu plasmatic. Cu toate acestea, pot apărea creșteri acute ale potasiului declanșate de aportul alimentar excesiv, hipovolemie sau medicamente (vezi mai jos) și pot destabiliza situația.

Hiperkaliemia se poate dezvolta și atunci când procesele tubulare secretoare de potasiu sunt afectate, chiar dacă RFG este bine menținută. În unele cazuri, acest lucru se datorează nivelurilor scăzute de aldosteron, așa cum se întâmplă în boala Addison sau cu terapia cu inhibitori ai ECA. O altă cauză este hipoaldosteronismul hiporeninemic, în care sistemul renină-angiotensină este inactivat. Această afecțiune apare de obicei în asociere cu nefropatia diabetică cu neuropatie și se crede că se datorează stimulării Ș-adrenergice afectate a eliberării de renină. Alte cauze includ antagoniștii receptorilor de angiotensină, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) şi medicamentele blocante Ş. Într-un alt grup de afecțiuni, secreția tubulară de potasiu este afectată ca urmare a rezistenței la aldosteron. Acest lucru poate apărea într-o varietate de boli în care există o inflamație a tubulointerstitiului, cum ar fi lupusul eritematos sistemic; după transplant renal; în timpul tratamentului cu diuretice care economisesc potasiu; iar într-o serie de tulburări ereditare ale transportului tubular.

În toate condițiile de deficiență de aldosteron sau rezistență la aldosteron, hiperkaliemia poate fi asociată cu retenția acidă, dând naștere modelului de acidoză tubulară renală hiperkaliemică distală („tip 4”) (p. 446).

Investigatii

Măsurarea electroliților, creatininei și bicarbonatului, atunci când este combinată cu evaluarea clinică, oferă de obicei explicația hiperkaliemiei. În deficiența de aldosteron,

concentrația plasmatică de sodiu este caracteristic scăzută, deși acest lucru poate apărea în multe cauze de hiperkaliemie. Boala Addison trebuie exclusă, cu excepția cazului în care există un diagnostic alternativ evident, așa cum este descris la pagina 777.

management

Tratamentul hiperkaliemiei depinde de severitatea acesteia și de rata de dezvoltare. În absența simptomelor neuromusculare sau a modificărilor ECG, reducerea aportului de potasiu și corectarea anomaliilor subiacente pot fi suficiente. Cu toate acestea, în hiperkaliemia acută și/sau severă (K plasmatic > 6,5-7,0 mmol/L) trebuie luate măsuri mai urgente (Caseta 16.17).

Dacă sunt prezente modificări ECG, primul pas ar trebui să fie perfuzia cu 10 ml gluconat de calciu 10% pentru a stabiliza membranele tisulare conductoare (calciul are opusul).

Hiperkaliemie

Hemoliza in vitro

Număr foarte mare de globule albe sau trombocite

Acidoza

Deficitul de insulină

P-blocante

Paralizie periodică hiperkaliemică

Hiperglicemie severă

Fig. 16.10 Arborele de decizie diagnostic pentru hiperkaliemie. Creatinină de 500 pmol/L = 5,67 mg/dL.

16

efect asupra potasiului asupra conducerii unui potențial de acțiune). De asemenea, ar trebui luate măsuri pentru a transfera potasiul de la ECF la ICF, deoarece acestea acționează în general rapid și pot preveni aritmiile. În cele din urmă, un mijloc de eliminare a potasiului din organism este în general necesar. Când funcția renală este păstrată în mod rezonabil, diureticele de ansă (însoțite de soluție salină intravenoasă dacă este prezentă hipovolemie) pot fi eficiente; în insuficiența renală stabilită, pot fi necesare rășini schimbătoare de ioni care acționează prin tractul gastrointestinal și dializă urgentă.

TULBURĂRI ALE ECHILIULUI ACIDO-BAZICI

pH-ul plasmei arteriale este în mod normal de 7,40, corespunzând unei concentrații de H+ de 40 nmol/L. O creștere a concentrației de H+ corespunde unei scăderi a pH-ului. În circumstanțe normale, concentrațiile de H+ nu variază în afara intervalului de 36-44 nmol/L (pH 7,44-7,36), dar anomalii ale echilibrului acido-bazic apar într-o gamă largă de boli.

Anatomia și fiziologia funcțională a homeostaziei acido-bazice

O varietate de mecanisme fiziologice mențin pH-ul ECF în limite înguste. Prima este acțiunea tampoanelor din sânge și țesut, dintre care cea mai importantă implică reacția ionilor H+ cu bicarbonatul pentru a forma acid carbonic, care, sub influența enzimei anhidrază carbonică (CA), se disociază pentru a forma CO2 și apă:



CO2 + H2O s ca 3 H2CO3 H+ + HCO3-

Acest sistem tampon este important deoarece bicarbonatul este prezent la concentrație relativ mare în ECF (2128 mmol/L), iar două dintre componentele sale cheie sunt sub control fiziologic: CO_2 de către plămâni și bicarbonatul de rinichi. Aceste relații sunt ilustrate în Figura 16.11 (o formă a ecuației Henderson-Hasselbalch).

legat de o varietate de tampoane urinare, dintre care fosfatul și amoniacul sunt cele mai importante. Fosfatul filtrat (HPO_4^{2-}) se combină cu H^+ în lumenul tubular distal pentru a forma fosfat dihidrogen ($H_2PO_4^-$), care este excretat în urină cu sodiu. Amoniacul (NH_3) este generat în celulele tubulare prin dezaminarea aminoacidului glutamină de către enzima glutaminază. NH_3 reacționează apoi cu H^+ secretat în lumenul tubular pentru a forma amoniu (NH_4^+), care este prins în fluidul luminal și este excretat cu ioni de clorură.

Aceste două mecanisme elimină aproximativ 1 mmol/kg de ioni de hidrogen din organism pe zi, ceea ce echivalează cu încărcătura acidă nevolatilă care decurge din metabolismul proteinelor dietetice. pH-ul plasmatic ușor alcalin de 7,4 (H^+ 40 nmol/L) care este menținut în timpul sănătății poate fi explicat de capacitatea rinichilor de a genera o urină acidă (pH de obicei 5-6), în care excesul zilnic net de acid metabolic produs de organism poate fi excretat.

Prezentând probleme în tulburările echilibrului acido-bazic

Compensarea respiratorie pentru tulburările acido-bazice poate apărea rapid. Ca răspuns la acumularea de acid, modificările pH-ului din trunchiul cerebral stimulează impulsul ventilator, servind la reducerea PCO_2 și la creșterea pH-ului (p. 653). În schimb, alcaloza sistemică duce la inhibarea ventilației, determinând o creștere a PCO_2 și scăderea pH-ului, deși trebuie menționat că acest mecanism are o capacitate limitată de a modifica pH-ul deoarece hipoxia oferă un stimul alternativ pentru a conduce ventilația.

Rinichiul oferă o a treia linie de apărare împotriva tulburărilor pH-ului arterial. Când acidul se acumulează din cauza unor cauze cronice respiratorii sau metabolice (non-renale), rinichiul are capacitatea pe termen lung de a spori excreția urinară de acid, crescând efectiv bicarbonatul plasmatic.

Controlul renal al echilibrului acido-bazic

Reglarea echilibrului acido-bazic are loc în mai multe locuri ale rinichilor. Tubul proximal reabsoarbe aproximativ 85% din ionii de bicarbonat filtrați, prin mecanismul de secreție de H^+ ilustrat în Figura 16.3A (p. 431). Aceasta este dependentă de enzima anhidrază carbonică atât din citoplasma celulelor tubulare proximale, cât și de suprafața luminală a membranelor de margine a periei. Sistemul are o capacitate mare, dar nu duce la o acidificare semnificativă a fluidului luminal.

Segmentele de nefron distal au un rol important în determinarea excreției nete de acid de către rinichi. În celulele intercalate ale ductului colector cortical și celulele ductului colector medular exterior, acidul este secretat în lumen de către o H+-ATPază. Acest acid excretat este generat în celula tubulară din hidratarea CO2 pentru a forma acid carbonic, care se disociază într-un ion H+ secretat luminal și un ion bicarbonat care trece prin membrana bazolaterală în sânge. Ionii de H+ secretați contribuie la reabsorbția oricărui bicarbonat rezidual prezent în lichidul luminal, dar contribuie și la acid net pentru îndepărtarea din organism. Pacienții cu tulburări ale echilibrului acido-bazic pot prezenta clinic fie efectele disfuncționării țesuturilor datorate pH-ului perturbat (cum ar fi alterarea funcției cardiace și ale sistemului nervos central), fie cu modificări secundare ale răspunsului metabolic la respirație (sub formă de răspuns metabolic sub formă de respirație). Respirația Kussmaul în timpul acidozei metabolice). Tabloul clinic este adesea dominat de cauza modificării acido-bazice, cum ar fi diabetul zaharat necontrolat sau boala pulmonară primară. Frecvent, perturbarea acido-bazică devine evidentă numai atunci când concentrația de bicarbonat în plasmă venoasă este observată a fi anormală sau când o analiză completă a gazelor din sângele arterial arată anomalii ale pH-ului, PCO2 sau bicarbonatului. „Excesul de bază” sau „deficitul de bază” poate fi, de asemenea, calculat din aceste date. Aceasta este diferența dintre nivelul de bicarbonat al pacientului și bicarbonatul normal, măsurat in vitro cu PCO2 ajustat la 5,33 kPa (40 mmHg). Calculul excesului sau deficitului de bază este deosebit de util la pacienții cu tulburări respiratorii și metabolice combinate (p. 187).

Cele mai frecvente modele de anomalie ale parametrilor gazelor din sânge sunt prezentate în Caseta 16.18. (Rețineți că termenii de acidoză și alcaloză se referă strict la direcția de bază a schimbării acido-bazice, în timp ce acidemie și alcaloză se referă mai corect la modificarea netă prezentă în sânge). Interpretarea gazelor sanguine arteriale este, de asemenea, descrisă la pagina 653.

În tulburările metabolice, compensarea respiratorie este aproape imediată, astfel încât modificarea compensatorie prezisă a PCO2 se realizează imediat după debutul tulburării metabolice. În afecțiunile respiratorii, pe de altă parte, o mică modificare inițială a bicarbonatului are loc ca urmare a tamponării chimice cu CO2, în mare parte în celulele roșii din sânge, dar pe parcursul zilelor și săptămânilor rinichiul realizează modificări compensatorii suplimentare ale concentrației de bicarbonat, ca urmare a ajustărilor pe termen lung ale capacității secretoare de acid. Atunci când parametrii acido-bazici obținuți clinic nu sunt în acord cu compensarea prezisă prezentată, trebuie suspectată o tulburare mixtă acido-bazică (p. 447).

Acidoza metabolica

Etiologie și evaluare

Acidoza metabolică apare atunci când un alt acid decât acidul carbonic (datorită retenției de CO_2) se acumulează în organism, rezultând o scădere a bicarbonatului plasmatic. Scăderea pH-ului care s-ar produce altfel este tocită de hiperventilație, rezultând o PCO_2 redusă. Dacă rinichii sunt intacți și cauza principală a acidozei nu este de origine renală, rinichiul poate crește treptat secreția de acid de la câteva zile la săptămâni și poate restabili o nouă stare de echilibru.

Sunt recunoscute două modele de acidoză metabolică (caseta 16.19), în funcție de natura acidului acumulat:

În modelul A, când se acumulează un acid mineral, cum ar fi acidul clorhidric, sau când există o pierdere primară de tampon bicarbonat din ECF, nu există nicio adăugare la plasma unui nou anion acid. În acest caz, „decalajul anionic" (calculat ca diferență între principalii cationi măsurați (Na^+ + K^+) și anionii (Cl^- + HCO_3^-)) este normal, deoarece clorura din plasmă crește pentru a înlocui nivelurile epuizate de bicarbonat. Acest „decalaj" este în mod normal de aproximativ 12-16 mmol/L (12-16 meq/L) și este alcătuit din anioni precum fosfat, sulfat și multiple sarcini negative pe moleculele de proteine plasmatice. Acidoza metabolică normală cu decalaj anionic (modelul A) se datorează de obicei fie pierderii de bicarbonat în diaree, unde diagnosticul clinic este în general evident, fie acidozei tubulare renale.

(vezi mai jos).

În modelul B, un acid acumulat este însoțit de anionul său corespunzător, care se adaugă la decalajul anionic nemăsurat, în timp ce concentrația de clorură rămâne normală. Cauza este de obicei evidentă din caracteristicile clinice asociate, cum ar fi diabetul zaharat necontrolat, insuficiența renală sau șoc, sau poate fi sugerată de simptome asociate, cum ar fi plângerile vizuale în intoxicația cu metanol (p. 222). Este de remarcat faptul că o serie de cauze ale creșterii acidozei cu gap anionic sunt asociate cu alcoolismul, inclusiv cetoza de foame, acidoza lactică și intoxicația cu metanol sau etilenglicol.

Mecanismul tulburării

Infuzie terapeutică sau otrăvire cu NH_4Cl, HCl

Pierderea HCO_3 în diaree, fistula intestinului subțire, procedura de derivație urinară

Pierderea urinară de HCO_3 în RTA proximal; alterarea secreției de acid tubular în RTA distal

Acumularea de cetone1 cu hiperglicemie (p. 811) Acumularea de cetone fără hiperglicemie (p. 800) Soc, boli hepatice, medicamente Acumularea de acizi organici

Acumularea de salicilat2

Acumularea de formiat Acumularea de glicolat, oxalat

„Cetonele includ anioni acidi acetoacetat și p-hidroxibutirat (p. 802). „Intoxicația cu salicilat este asociată și cu alcaloza respiratorie din cauza stimulării ventilatorii directe.

Acidoza lactica

Diagnosticul de acidoză lactică poate fi confirmat prin măsurarea lactatului plasmatic, care este crescut peste nivelul maxim normal de 2 mmol/L (20 mg/dL) de până la zece ori. Au fost definite două tipuri de acidoză lactică:

tip 1, din cauza hipoxiei tisulare și a generării periferice de lactat, ca la pacienții cu insuficiență circulatorie și șoc

de tip 2, din cauza metabolismului afectat al lactatului, ca în bolile hepatice sau de către o serie de medicamente și toxine, inclusiv metformin, care inhibă metabolismul lactatului (p. 823).

Acidoza tubulara renala

Acidoza tubulară renală (RTA) trebuie suspectată atunci când există o acidoză hipercloremică cu un decalaj anionic normal și nu există dovezi de tulburări gastro-intestinale. pH-ul urinei este necorespunzător de ridicat (> 5,5) în prezența acidozei sistemice. RTA poate fi cauzată de un defect în unul dintre cele trei procese: afectarea reabsorbției bicarbonatului în tubul proximal (RTA proximal); secreția acidă afectată în tubul distal târziu sau celulele intercalate ale canalului colector cortical (RTA distal clasic); sau afectarea reabsorbției sodiului în tubul distal târziu sau ductul colector cortical, care este asociată cu o secreție redusă atât a ionilor de potasiu, cât și a ionilor H+ (RTA distal hiperkaliemică).

Sunt recunoscute diferite subtipuri de RTA, iar cele mai frecvente cauze sunt prezentate în Caseta 16.20. Formele moștenite de RTA se datorează mutațiilor la nivelul genelor care reglează transportul acidului sau al bicarbonatului în tubii renali (vezi Fig. 16.3, p. 431). Cu toate acestea, RTA este adesea o tulburare dobândită și în aceste circumstanțe acidoza metabolică poate servi ca un indiciu timpuriu pentru diagnosticul de bază.

Uneori, RTA distal este „incomplet”, iar concentrația de bicarbonat în plasmă este normală în condiții de repaus. Cu toate acestea, în RTA distal incomplet, pH-ul urinei nu reușește să scadă sub 5,3 după un test de provocare cu acid, care implică ingestia de clorură de amoniu suficientă pentru a scădea bicarbonatul din plasmă.

O serie de caracteristici permit diferențierea tipurilor de RTA. RTA proximală este frecvent asociată cu pierderea urinară de aminoacizi, fosfat și glucoză (sindromul Fanconi), precum și bicarbonat și potasiu. Pacienții cu această tulburare pot scădea pH-ul urinei atunci când acidoza este severă și nivelurile de bicarbonat plasmatic au scăzut sub 16 mmol/L, deoarece mecanismele de secreție distală de H+ sunt intacte. În forma clasică a RTA distală, însă,

acumularea de acid este necruțătoare și progresivă, având ca rezultat mobilizarea calciului din oase și osteomalacie consecutivă cu hipercalciurie,

16.20 Cauze ale acidozei tubulare renale

formarea calculilor renali si nefrocalcinoza. Potasiul se pierde și în RTA distal clasic, în timp ce este reținut în RTA distal hiperkaliem.

management

Primul pas în gestionarea acidozei metabolice este identificarea și corectarea cauzei subiacente atunci când este posibil (vezi Caseta 16.19). Aceasta poate implica controlul diareei, tratarea diabetului zaharat, corectarea șocului, oprirea medicamentelor care ar putea provoca afecțiunea sau utilizarea dializei pentru a elimina toxinele. Deoarece acidoza metabolică este frecvent asociată cu depleția de sodiu și apă, este adesea necesară resuscitarea cu fluide intravenoase. Utilizarea bicarbonatului intravenos în acest caz este controversată. Deoarece corectarea rapidă a acidozei poate induce hipopotasemie sau o scădere a calciului ionizat plasmatic, utilizarea perfuziilor cu bicarbonat este cel mai bine rezervată pentru situațiile în care tulburarea de bază nu poate fi corectată cu ușurință și acidoza este severă ($H^+ > 100$ nmol/L, pH < 7,00) sau asociată cu semne de disfuncție tisulară.

Acidoza în RTA poate fi uneori controlată prin tratarea cauzei subiacente (vezi Caseta 16.20), dar suplimentele de bicarbonat de sodiu și potasiu sunt, de obicei, necesare în RTA de tipurile 1 și 2 pentru a atinge un nivel țintă de bicarbonat în plasmă de peste 18 mmol/L și normokaliemie. În RTA de tip 4, diureticele de ansă, tiazidele sau fludrocortizonul (după caz în diagnosticul de bază) pot fi eficiente în corectarea acidozei și a hiperkaliemiei.

Alcaloză metabolică

Etiologie și evaluare clinică

Alcaloza metabolică se caracterizează printr-o creștere a concentrației plasmatice de bicarbonat și a pH-ului plasmatic (vezi Caseta 16.18). Există o creștere compensatorie a PCO_2 din cauza hipoventilației, dar aceasta este limitată de necesitatea de a evita hipoxia. Cauzele sunt cel mai bine clasificate după modificările însoțitoare ale volumului ECF.

Alcaloza metabolică hipovolemică este modelul cel mai frecvent. Acest lucru poate fi cauzat de vărsături susținute, în care lichidul bogat în acid este pierdut direct din organism, sau prin tratament cu diuretice de ansă sau tiazide. În cazul vărsăturilor susținute, pierderea acidului gastric este cauza imediată a alcalozei, dar mai mulți factori acționează pentru a susține sau amplifica aceasta în contextul depleției de volum (Fig. 16.12). Pierderea de sodiu și lichid duce la hipovolemie și hiperaldosteronism secundar, declanșând reabsorbția proximală a bicarbonatului de sodiu și secreția acidă suplimentară de către tubul distal. Hipokaliemia apare din cauza pierderii de potasiu în vărsături și rinichi, ca rezultat al

hiperaldosteronismului secundar, și ea însăși este un stimul pentru secreția acidă. În plus, creșterea compensatorie a PCO_2 îmbunătățește și mai mult secreția de acid tubular. Rezultatul net este o alcaloză metabolică susținută cu o urină inadecvat acidă, care nu poate fi corectată până când deficitul de volum circulant nu a fost înlocuit.

Alcaloza metabolică normovolemică (sau hipervolemică) apare atunci când retenția de bicarbonat și extinderea volumului apar simultan. Cauzele clasice includ hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn, p. 780), sindromul Cushing (p. 773) și terapia cu corticosteroizi (p. 776). Ocazional, utilizarea excesivă a sărurilor antiacide pentru tratamentul dispepsiei produce un model similar.

vărsături

Fig. 16.12 Generarea și menținerea alcalozei metabolice în timpul vărsăturilor prelungite. Pierderea H^+Cl^- generează alcaloză metabolică, care este menținută prin modificări renale.

Din punct de vedere clinic, în afară de manifestările cauzei de bază, pot exista puține simptome sau semne legate de alcaloza în sine. Când creșterea pH-ului sistemic este bruscă, calciul ionizat plasmatic scade și pot apărea semne de iritabilitate neuromusculară crescută, cum ar fi tetania (p. 768).

management

Alcaloza metabolică cu hipovolemie poate fi corectată prin perfuzii intravenoase de ser fiziologic 0,9% cu suplimente de potasiu. Acest lucru inversează hiperaldosteronismul secundar și permite rinichiului să elimine excesul de alcali în urină.

În alcaloza metabolică cu volum normal sau crescut, tratamentul trebuie să se concentreze pe managementul cauzei endocrine de bază (cap. 20).

Acidoza respiratorie

Acidoza respiratorie apare atunci cand exista acumulare de CO_2 datorita insuficientei respiratorii de tip II (p. 663). Aceasta are ca rezultat o creștere a PCO_2, cu o creștere compensatorie a concentrației plasmatice de bicarbonat, în special atunci când tulburarea este de lungă durată și rinichiul și-a dezvoltat pe deplin capacitatea de a crește excreția acidă.

Această tulburare acido-bazică poate apărea din leziuni oriunde de-a lungul căilor neuromusculare de la creier la mușchii respiratori, care au ca rezultat o ventilație afectată. De asemenea, poate apărea în timpul bolii pulmonare intrinseci dacă există o nepotrivire semnificativă a ventilației și a perfuziei.

Caracteristicile clinice sunt în primul rând cele ale cauzei de bază a tulburării respiratorii, cum ar fi paralizia, leziunea peretelui toracic sau boala pulmonară obstructivă cronică, dar acumularea de CO_2 poate duce în sine la somnolență care deprimă și mai mult impulsul respirator.

Managementul implică corectarea factorilor cauzali acolo unde este posibil, dar în cele din urmă poate fi necesar suport ventilator.

Alcaloza respiratorie

Alcaloza respiratorie se dezvoltă atunci când există o perioadă de hiperventilație susținută, rezultând o reducere a PCO_2 și creșterea pH-ului plasmatic. Dacă starea este susținută, apare compensarea renală, astfel încât secreția de acid tubular este redusă și bicarbonatul plasmatic scade.

Alcaloza respiratorie este de obicei de scurtă durată, care apare în stări de anxietate sau ca rezultat al ventilației asistate prea viguroase. Poate fi prelungită în contextul sarcinii, embolie pulmonară, boli hepatice cronice și ingestia anumitor medicamente precum salicilații care stimulează direct centrul respirator din trunchiul cerebral.

Caracteristicile clinice sunt cele ale cauzei de bază, dar poate apărea și agitația asociată cu furnicături periorale și digitale, din cauza unei reduceri a concentrațiilor de calciu ionizat din cauza legării crescute a calciului de albumină ca rezultat al alcalozei. În cazurile severe, semnul lui Trousseau și cel al lui Chvostek pot fi pozitivi și se pot dezvolta tetanie sau convulsii (p. 768).

Managementul implică corectarea cauzelor identificabile, reducerea anxietății și o perioadă de reinhalare într-un sac închis pentru a permite creșterea nivelului de CO_2.

Tulburări mixte acido-bazice

Nu este neobișnuit ca mai mult de o tulburare a metabolismului acido-bazic să fie prezentă în același timp la același pacient: de exemplu, acidoză respiratorie datorată supradozajului de narcotice cu alcaloză metabolică din cauza vărsăturilor. În aceste situații, pH-ul arterial va reprezenta efectul net al tuturor modificărilor primare și compensatorii. Într-adevăr, pH-ul poate fi normal, dar prezența tulburărilor acido-bazice subiacente poate fi măsurată din anomalii concomitente în concentrația de PCO_2 și bicarbonat.

În evaluarea acestor tulburări, trebuie identificate toate influențele clinice asupra stării acido-bazice a pacientului și trebuie făcută referire la tabelul de compensare prevăzută din Caseta 16.18. Dacă modificarea compensatorie este în contradicție cu regulile generale furnizate, se poate suspecta mai mult de o tulburare a metabolismului acido-bazic.

TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI IONILOR DIVALENȚI

Prezenta secțiune exclude discuțiile despre tulburările de calciu, care sunt luate în considerare în capitolele 20 (p. 767770) și 25 (p. 1125).

Anatomia funcțională și fiziologia metabolismului magneziului

Ca și potasiul, magneziul este în principal un cation intracelular. Este important pentru funcția multor enzime,

inclusiv Na,K-ATPaza și poate regla atât canalele de potasiu, cât și de calciu. Efectul său general este de a stabiliza membranele celulare excitabile.

Manipularea renală a magneziului implică filtrarea magneziului din plasmă liberă la nivelul glomerulului (aproximativ 70% din total) cu reabsorbție extinsă (50-70%) în ansa Henle și în alte părți ale tubului renal proximal și distal. Reabsorbția magneziului este, de asemenea, îmbunătățită de hormonul paratiroidian (PTH).

Prezentând probleme în tulburările metabolismului magneziului

Hipomagneziemie

Etiologie și evaluare clinică

Hipomagnezemia există atunci când concentrațiile plasmatice de magneziu sunt sub intervalul de referință de 0,751,0 mmol/L (1,5-2,0 meq/L). Aceasta este de obicei o reflectare a epuizării magneziului (caseta 16.21), care poate fi cauzată de pierderea excesivă de magneziu din tractul gastrointestinal (în special în diareea cronică) sau rinichi (în timpul utilizării prelungite a diureticelor de ansă). Ingestia excesivă de alcool poate provoca epuizarea magneziului atât prin pierderi intestinale, cât și renale. Unele tulburări moștenite de transport tubular, cum ar fi sindromul Gitelman, pot duce, de asemenea, la pierderea urinară de magneziu (p. 440).

Hipomagnezemia este frecvent asociată cu hipocalcemie, probabil pentru că magneziul este necesar pentru secreția normală de PTH ca răspuns la o scădere a calciului seric și pentru că hipomagnezemia determină rezistența organelor terminale la PTH. Caracteristicile clinice ale hipomagneziemiei și hipocalcemiei sunt similare prin aceea că tetania, aritmiile cardiace (în special torsada vârfurilor,

16.21 Cauze ale hipomagneziemiei

p. 570), pot apărea excitație nervoasă centrală și convulsii, vasoconstricție și hipertensiune arterială. Depleția de magneziu este, de asemenea, asociată (prin mecanisme incerte) cu hiponatremie și hipokaliemie, care pot contribui la unele dintre manifestările clinice.

management

Cauza de bază ar trebui identificată și tratată acolo unde este posibil. Când simptomele sunt prezente, tratamentul de elecție este clorură de magneziu intravenoasă, cu o rată care nu depășește 0,5 mmol/kg în primele 24 de ore. Când accesul intravenos nu este disponibil, sulfatul de magneziu poate fi administrat intramuscular. Sărurile orale de magneziu au eficacitate limitată din cauza absorbției slabe și pot provoca diaree. Dacă hipomagnezemia se datorează tratamentului diuretic, utilizarea adjuvantă a unui agent care economisește potasiu poate ajuta și prin reducerea pierderii de magneziu în urină.

Hipermagneziemie

Aceasta este o anomalie mult mai puțin frecventă decât hipomagnezemia. Condițiile predispozitive includ leziuni renale acute și boli renale cronice și insuficiență adrenocorticală. Afecțiunea este, în general, precipitată la pacienții cu risc de un aport crescut de magneziu sau prin utilizarea de medicamente care conțin magneziu, cum ar fi antiacide, laxative și clisme.

Caracteristicile clinice includ bradicardie, hipotensiune arterială, scăderea stării de conștiență și depresie respiratorie.

Managementul implică întreruperea tuturor medicamentelor care conțin magneziu și reducerea aportului alimentar de magneziu, îmbunătățirea funcției renale dacă este posibil și promovarea excreției urinare de magneziu folosind un diuretic de ansă cu hidratare intravenoasă, dacă funcția renală reziduală o permite. Gluconatul de calciu poate fi administrat intravenos pentru a ameliora efectele cardiace. Dializa poate fi necesară la pacienții cu funcție renală deficitară.

Anatomia funcțională și fiziologia metabolismului fosfaților

Fosfatul anorganic (prezent în principal ca HPO42-) este strâns implicat în metabolismul energetic celular, semnalizarea intracelulară și echilibrul osos și mineral (cap. 25). Concentrația plasmatică normală este de 0,8-1,4 mmol/L (2,484,34 mg/dL). Este filtrat liber la nivelul glomerulului și aproximativ 65% este reabsorbit de tubul proximal, printr-un purtător de co-transport apical de sodiu-fosfat. Încă 10-20% este reabsorbit în tubii distali, lăsând o excreție fracționată de aproximativ 10% să treacă în urină, de obicei sub formă de H2PO4-. Reabsorbția proximală este scăzută de PTH, factor de creștere fibroblastic 23 (FGF-23), expansiune de volum, diuretice osmotice și perfuzie de glucoză.

Prezentând probleme în tulburările metabolismului fosfaților

Hipofosfatemia

Cauzele hipofosfatemiei sunt prezentate în Caseta 16.22. Fosfatul se poate redistribui în celule în timpul

perioadele de utilizare crescută a energiei (cum ar fi realimentarea după o perioadă de foame) și în timpul alcalozei sistemice. Totuși, hipofosfatemia severă reprezintă, de obicei, un deficit general al organismului din cauza fie aportului sau absorbției inadecvate prin intestin, fie pierderilor renale excesive, mai ales în hiperparatiroidismul primar (p. 769) sau ca rezultat al expansiunii acute a volumului plasmatic, diurezei osmotice și diureticelor care acționează asupra tubului renal proximal. Cauzele mai puțin frecvente includ defectele moștenite ale co-transportului proximal de fosfat de sodiu și osteomalacia indusă de tumori datorită producției ectopice a hormonului FGF-23 (p. 1125).

Manifestările clinice ale epuizării fosfatului sunt variate, reflectând implicarea fosfatului în multe aspecte ale metabolismului. Apar defecte în sânge (funcție afectată și supraviețuire a tuturor liniilor celulare), mușchi scheletici (slăbiciune, insuficiență respiratorie), mușchi cardiac (insuficiență cardiacă congestivă), mușchi netezi (ileus), sistem nervos central (scăderea stării de conștiență, convulsii și comă) și os (osteomalacie în hipofosfatemia severă prelungită, p. 1125).

Managementul implică administrarea de suplimente orale de fosfat și de suplimente alimentare bogate în proteine/lactate, care sunt bogate în fosfat natural. Tratamentul intravenos cu săruri de fosfat de sodiu sau de potasiu poate fi utilizat în situații critice, dar există riscul de a precipita hipocalcemie și calcificare metastatică.

Hiperfosfatemia

Acumularea de fosfat este de obicei rezultatul unei leziuni renale acute sau boli renale cronice (pag. 768 și 483 și p. 768). Excreția de fosfat este redusă și în hipoparatiroidism și pseudohipoparatiroidism (p. 770). Redistribuirea fosfatului din celule în plasmă poate fi, de asemenea, un factor care contribuie la sindromul de „liză tumorală” și în stările catabolice. Acumularea de fosfat este agravată în oricare dintre aceste afecțiuni dacă pacientul ia preparate care conțin fosfat sau terapie necorespunzătoare cu vitamina D.

Caracteristicile clinice se referă la hipocalcemie și calcifierea metastatică, în special în insuficiența renală cronică cu hiperparatiroidism terțiar (când apare un produs calciu-fosfat ridicat).

Dacă funcția renală este normală, trebuie administrată soluție salină normală intravenoasă pentru a promova excreția de fosfat. Hiperfosfatemia la pacienții cu insuficiență renală trebuie tratată cu restricție alimentară de fosfat și prin utilizarea lianților orali de fosfat (p. 486).

TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI AMINOACIDI

Tulburările congenitale ale metabolismului aminoacizilor sunt prezente de obicei în perioada neonatală și pot implica regimuri de tratament pe tot parcursul vieții. Cu toate

acestea, unele tulburări, în special cele implicate în transportul aminoacizilor, pot să nu apară decât mai târziu în viață.

fenilcetonurie

Fenilcetonuria (PKU) este moștenită ca o tulburare autozomal recesivă cauzată de mutații cu pierderea funcției ale genei PAH, care codifică fenilalanin hidroxilaza, o enzimă necesară pentru degradarea fenilalaninei. Ca urmare, fenilalanina se acumulează la niveluri ridicate în sângele nou-născutului, provocând retard mintal.

Diagnosticul de PKU se face aproape întotdeauna prin screening-ul neonatal de rutină (p. 64). Tratamentul implică aderarea pe tot parcursul vieții la o dietă cu conținut scăzut de fenilalanină. Tratamentul alimentar precoce și adecvat previne întârzierea mintală majoră, deși poate exista încă o ușoară reducere a IQ-ului.

Homocistinurie

Homocistinuria este o tulburare autosomal recesivă cauzată de mutații cu pierdere a funcției ale genei CBS, care codifică cistationin beta-sintaza. Deficitul de enzimă determină acumularea de homocisteină și metionină în sânge. Multe cazuri de homocistinurie sunt diagnosticate prin programe de screening pentru nou-născuți.

Manifestările clinice sunt cuprinzătoare și implică ochi (ectopia lentis - deplasarea cristalinului), sistemul nervos central (întârziere mintală, întârzieri de dezvoltare, convulsii, tulburări psihice), scheletul (asemănător cu sindromul Marfan și, de asemenea, cu osteoporoză generalizată), sistemul vascular (leziuni trombotice și vehicole ale pielii).

Tratamentul este dietetic, implicând o dietă cu restricții în metionină, suplimentată cu cistină, precum și doze mari de piridoxină.

TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI GLUCIZILOR

Cea mai frecventă tulburare a metabolismului carbohidraților este diabetul zaharat, despre care se discută în capitolul 21. Există, de asemenea, unele defecte rare moștenite.

Galactozemie

Galactozemia este cauzată de mutații cu pierderea funcției ale genei GALT, care codifică galactoza-1-fosfat uridil transferaza. Este de obicei moștenită ca o tulburare autosomal recesivă. Nou-născutul nu este capabil să metabolizeze galactoza, unul dintre zaharurile hexoze conținute în lactoză.

Vărsăturile sau diareea încep de obicei în câteva zile de la ingerarea laptelui, iar nou-născutul poate deveni icter. Eșecul de a se dezvolta este cea mai frecventă manifestare clinică. Forma clasică a bolii are ca rezultat hepatomegalie, cataractă și retard mintal, iar infecția fulminantă cu Escherichia coli este o complicație frecventă. Tratamentul implică evitarea pe tot parcursul vieții a alimentelor care conțin galactoză și lactoză.

Includerea pe scară largă a galactozemiei în programele de screening pentru nou-născuți a dus la identificarea unui număr de variante mai ușoare.

Boli de depozitare a glicogenului

Bolile de stocare a glicogenului (GSD, sau glicogenoze) rezultă dintr-un defect moștenit al uneia dintre numeroasele enzime responsabile de formarea sau descompunerea glicogenului, un carbohidrat complex care poate fi descompus rapid pentru a elibera glucoză în timpul exercițiilor fizice sau între mese.

Există mai multe tipuri majore de GSD, care sunt clasificate după un număr, după numele enzimei defectuoase sau eponim după medicul care a descris prima afecțiune (Caseta 16.23). Majoritatea formelor de GSD sunt moștenite ca tulburări autosomale recesive.

Un diagnostic de GSD se face pe baza simptomelor, a examinării fizice și a rezultatelor testelor biochimice. Ocazional, este necesară o biopsie musculară sau hepatică pentru a confirma defectul enzimatic. Diferite tipuri de GSD sunt prezente la vârste diferite, iar unele pot necesita modificări pe tot parcursul vieții ale dietei și stilului de viață.

TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI LIPIDIC COMPLEX

Lipidele complexe sunt componente cheie ale membranei celulare (p. 47) care sunt în mod normal catabolizate în organele numite lizozomi. Bolile de stocare lizozomiale sunt un grup eterogen de tulburări cauzate de mutații cu pierdere a funcției în diferite enzime lizozomale (caseta 16.24), care duc la incapacitatea de a descompune glicolipidele complexe sau alte macromolecule intracelulare. Aceste tulburări au manifestări clinice diverse, incluzând de obicei retardul mintal. Unele pot fi tratate cu terapie de substituție enzimatică, în timp ce altele (cum ar fi boala Tay-Sachs) pot fi prevenite prin participarea comunității la programele de screening al purtătorilor genetici (p. 64).

TULBURĂRI ALE LIPIIDELOR ȘI LIPOPROTEINELOR SANGUINE

Cele mai importante trei clase de lipide sunt colesterolul, care este compus din inele de hidrocarburi; trigliceridele (TG), care sunt esteri compuși din glicerol legați de trei acizi grași cu lanț lung; și fosfolipide, care sunt compuse dintr-o „coadă” hidrofobă constând din doi acizi grași cu lanț lung legați prin glicerol la un cap hidrofil care conține o grupare fosfat. Fosfolipidele sunt prezente în membranele celulare și sunt molecule de semnalizare importante.

În ciuda solubilității lor slabe în apă, lipidele trebuie să fie absorbite din tractul gastrointestinal și transportate în tot organismul. Acest lucru se realizează prin încorporarea lipidelor în lipoproteine. Colesterolul plasmatic și TG sunt importante din punct de vedere clinic deoarece sunt factori de risc majori tratabili pentru boli cardiovasculare, în timp ce hipertrigliceridemia severă predispune, de asemenea, la pancreatită acută.

Anatomia funcțională, fiziologia și investigarea metabolismului lipidic

Lipidele sunt transportate și metabolizate de apolipoproteine, care se combină cu lipidele pentru a forma lipoproteine sferice sau sub formă de disc, constând dintr-un miez hidrofob și un înveliș mai puțin hidrofob (Fig. 16.13). Structura unor apolipoproteine le permite, de asemenea, să acționeze ca co-factori enzimatici sau liganzi ai receptorilor celulari. Variațiile în compoziția lipidelor și a apolipoproteinelor au ca rezultat clase distincte de lipoproteine care îndeplinesc funcții metabolice specifice.

Procesarea lipidelor alimentare

Absorbția intestinală a lipidelor alimentare este descrisă la pagina 841 (vezi și Fig. 16.14). Enterocitele care căptușesc intestinul extrag monogliceridele și acizii grași liberi din micelii și le reesterifică în TG, care sunt combinate cu o formă trunchiată a apolipoproteinei B (Apo B48) pe măsură ce este sintetizată. Colesterolul intestinal derivat din alimentație

iar sursele biliare sunt de asemenea absorbite printr-un transportor specific membranar intestinal numit NPC1L1. Aceasta produce chilomicroni care conțin TG și ester de colesterol care sunt secretați bazolateral în lacteele limfatice și transportați în circulație prin ductul toracic. La intrarea în fluxul sanguin, chilomicronii în curs de dezvoltare sunt modificați prin adăugarea suplimentară de apolipoproteine. Chilomicronii TG sunt hidrolizați de lipoprotein lipaza situată pe endoteliul paturilor capilare tisulare. Acest lucru eliberează acizi grași care sunt utilizați local pentru producerea de energie sau stocați ca TG în mușchi sau grăsimi. Particula de chilomicron „rămășitoare” reziduală este curățată cu avid de receptorii de lipoproteine cu densitate joasă (LDL) din ficat, care recunosc Apo E pe lipoproteinele rămase. Absorbția completă a lipidelor dietetice durează aproximativ 6-10 ore, astfel încât chilomicronii sunt de obicei nedetectabili în plasmă după un post de 12 ore.

Principalii determinanți dietetici ai concentrațiilor de colesterol plasmatic sunt aportul de acizi grași saturați și transnesaturați, care reduc activitatea receptorilor LDL (vezi mai jos). Colesterolul alimentar are un efect surprinzător de mic asupra nivelului de colesterol din post. Sterolii vegetali și medicamentele care inhibă absorbția colesterolului sunt eficiente deoarece reduc și reutilizarea colesterolului biliar. Determinanții dietetici ai concentrațiilor plasmatice de TG sunt complexi, deoarece aportul excesiv de carbohidrați, grăsimi sau alcool poate contribui cu toții la creșterea TG plasmatică prin diferite mecanisme.

Sinteza endogene a lipidelor

În starea de post, ficatul este sursa majoră de lipide plasmatice (vezi Fig. 16.14). Ficatul poate dobândi lipide prin absorbție, sinteză sau conversie din alți macronutrienți. Aceste lipide sunt transportate în alte țesuturi prin secreția de lipoproteine cu densitate foarte

scăzută (VLDL), care sunt bogate în TG, dar diferă de chilomicroni prin faptul că conțin Apo B100 de lungime completă. În urma secreției în circulație, VLDL suferă o procesare metabolică similară cu cea a chilomicronilor. Hidroliza VLDL TG eliberează acizi grași în țesuturi și transformă VLDL în particule „rămășițe", denumite lipoproteine cu densitate intermediară (IDL). Majoritatea IDL sunt eliminate rapid de receptorii LDL din ficat, dar unele sunt procesate de lipaza hepatică, care transformă particula într-o LDL prin îndepărtarea TG și a majorității materialelor, altele decât Apo B100, și a colesterolului liber și esterificat.

Particulele LDL acționează ca o sursă de colesterol pentru celule și țesuturi (vezi Fig. 16.14). Colesterolul LDL este internalizat prin endocitoza mediată de receptor prin intermediul receptorului LDL. Livrarea colesterolului prin această cale reglează în jos exprimarea ulterioară a genei receptorului LDL și reduce sinteza și activitatea

enzima limitatoare de viteză pentru sinteza colesterolului, HMGCoA reductază. Această buclă de feedback negativ, împreună cu modularea esterificării colesterolului, controlează nivelul de colesterol liber intracelular într-un interval îngust.

Transport invers al colesterolului

Țesuturile periferice sunt în continuare protejate împotriva acumulării excesive de colesterol de către lipoproteinele de înaltă densitate (HDL; vezi Fig. 16.14). Apo A1 sărac în lipide (derivat din ficat, intestin și stratul exterior de chilomicroni și VLDL) acceptă colesterolul celular și fosfolipide dintr-un transportor membranar specific cunoscut sub numele de caseta A1 de legare ATP (ABCA1). Acest lucru produce HDL mici care sunt capabili să accepte mai mult colesterol liber din regiunile bogate în colesterol ale membranei celulare cunoscute sub numele de „plute" prin intermediul unui alt transportor de membrană (ABCG1). Colesterolul 452 care a fost acceptat de aceste HDL mici este esterificat de lecitin colesterol acil transferaza (LCAT), menținând astfel un gradient de absorbție și remodelând particula într-un HDL sferic matur. Aceste HDL își eliberează colesterolul în ficat și în alte țesuturi care necesită colesterol prin intermediul receptorului scavenger B1 (SRB1).

Proteina de transfer de ester al colesterolului (CETP) din plasmă permite transferul colesterolului de la HDL sau LDL la VLDL sau chilomicroni în schimbul TG. Când TG este crescut, acțiunea CETP poate reduce colesterolul HDL și poate remodela LDL în particule LDL „mici, dense" care par a fi mai aterogene în peretele vaselor de sânge. Speciile de animale care nu au CETP sunt rezistente la ateroscleroză.

Lipide și boli cardiovasculare

Nivelurile de lipoproteine plasmatice sunt factori de risc majori modificabili pentru bolile cardiovasculare. Niveluri crescute de

lipoproteinele aterogene (în special LDL, dar și IDL, lipoproteina(a) și eventual resturile de chilomicron) contribuie la dezvoltarea aterosclerozei (p. 579). Concentrația plasmatică crescută și diametrul redus favorizează acumularea subendotelială a acestor lipoproteine. În urma modificărilor chimice, cum ar fi oxidarea, lipoproteinele care conțin Apo B nu mai sunt eliminate prin mecanisme normale. Aceștia declanșează un răspuns inflamator auto-perpetuant în timpul căruia sunt preluați de macrofage pentru a forma celule spumoase, un semn distinctiv al leziunilor aterosclerotice. Aceste procese au, de asemenea, un efect negativ asupra funcției endoteliale.

În schimb, HDL elimină colesterolul din țesuturi în ficat, unde este metabolizat și excretat în bilă. HDL poate contracara, de asemenea, unele componente ale răspunsului inflamator, cum ar fi expresia moleculelor de adeziune vasculară de către endoteliu. În consecință, nivelurile scăzute de colesterol HDL, care sunt adesea asociate cu creșterea TG, predispun, de asemenea, la ateroscleroză.

Măsurarea lipidelor

Anomaliile metabolismului lipidelor apar cel mai frecvent în urma testelor de sânge de rutină. Doar măsurarea colesterolului plasmatic nu este suficientă pentru o evaluare completă. Nivelurile de colesterol total (TC), trigliceride (TG) și colesterol HDL (HDL-C) trebuie să fie obținute după un post de 12 ore pentru a permite calcularea precisă a colesterolului LDL (LDL-C) conform formulei Friedewald (LDL-C = TC - HDL-C - (TG/2,2) mmol/L =; mg/dL). Formula devine nesigură atunci când nivelurile de TG depășesc 4 mmol/L (350 mg/dL). Alți markeri de risc, cum ar fi NHDL-C (non-HDL-C, calculat ca diferență între nivelurile de TC și HDL-C) sau Apo B, pot evalua riscul de boală cardiovasculară mai precis decât LDL-C atunci când nivelurile de TG sunt crescute. În plus, eșantioanele fără post sunt adesea folosite pentru a ghida deciziile terapeutice, deoarece nu sunt afectate în ceea ce privește TC și LDL-C măsurat, deși diferă de probele de post în ceea ce privește TG, HDL-C și, într-o oarecare măsură, LDL-C calculat. Trebuie luate în considerare factorii de confuzie, cum ar fi boala recentă, după care nivelurile de colesterol, LDL și HDL scad temporar proporțional cu severitatea. Rezultatele care vor afecta deciziile majore, cum ar fi inițierea terapiei medicamentoase, trebuie confirmate cu o măsurătoare repetată.

Nivelurile crescute de TG sunt frecvente în obezitate, diabet și rezistență la insulină (cap. 5 și 21) și sunt asociate frecvent cu HDL scăzut și LDL „mic și dens” crescut. În aceste circumstanțe, LDL-C poate subestima riscul. Aceasta este o situație în care măsurarea Apo B poate oferi informații suplimentare utile.

Prezentând probleme în tulburări ale lipidelor

Măsurătorile lipidelor sunt de obicei efectuate din următoarele motive:

screening pentru prevenirea primară sau secundară a bolilor cardiovasculare

investigarea pacienților cu caracteristici clinice ale tulburărilor lipidice (Fig. 16.15) și a rudelor acestora

• monitorizarea răspunsului la dietă, controlul greutății și medicație.

Etiologie și evaluare clinică

Primul pas este să luăm în considerare efectul altor boli și medicamente (Caseta 16.25). Hipotiroidismul evident sau subclinic (p. 743) poate provoca hipercolesterolemie și, prin urmare, măsurarea funcției tiroidiene este justificată în majoritatea cazurilor, chiar și în absența simptomelor și semnelor tipice.

Odată excluse cauzele secundare, pot fi diagnosticate anomaliile primare ale lipidelor. Anomaliile lipidelor primare pot fi clasificate în funcție de problema predominantă a lipidelor: hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie sau hiperlipidemie mixtă (Caseta 16.26). Deși tulburările cu o singură genă sunt întâlnite în toate cele trei categorii, cele mai multe cazuri se datorează locilor cu gene multiple (poligenice) care interacționează cu factorii de mediu. Consecințele clinice ale dislipidemiei variază oarecum între aceste cauze (vezi Fig. 16.15).

Hipercolesterolemie secundară

Moderat comun

Hipotiroidismul

Sarcina

Boală hepatică colestatică

Mai puțin frecvente

Sindromul nefrotic

Anorexia nervoasă

Hipertrigliceridemie secundară

Comun

Diabet zaharat (tip 2)

Boală renală cronică

Obezitatea abdominală

Excesul de alcool

Hipercolesterolemie predominantă

Hipercolesterolemia poligenică este cea mai frecventă cauză a creșterii ușoare până la moderate a LDL-C (vezi Caseta 16.26). Semne fizice, cum ar fi arcul corneei și xantelasma, pot fi găsite în această formă, precum și în alte forme de tulburare a lipidelor (vezi Fig. 16.15). Riscul de boli cardiovasculare este proporțional cu gradul de creștere a LDL-C (sau Apo B), dar este modificat de alți factori de risc majori, în special de HDL-C scăzut.

Hipercolesterolemia familială (FH) provoacă hipercolesterolemie moderată până la severă și are o prevalență de cel puțin 0,2% în majoritatea populațiilor. De obicei, este cauzată de o mutație cu pierderea funcției a genei receptorului LDL, care are ca rezultat un model de moștenire autosomal dominant. Un sindrom similar poate apărea cu mutații cu pierdere a funcției în domeniul de legare a ligandului al Apo B100 sau mutații cu câștig de funcție în gena PCSK9. Acesta din urmă crește activitatea proteinei PCSK9, care este o protează sensibilă la steroli care vizează receptorul LDL pentru degradare. Mutațiile cauzale pot fi detectate la una dintre aceste trei gene prin testare genetică la aproximativ 70% dintre pacienții cu FH. Majoritatea pacienților cu aceste tipuri de FH au niveluri LDL care sunt aproximativ de două ori mai mari decât în normal

Hipercolesterolemie predominantă

Hipertrigliceridemie predominantă

Xantelasma* A

Arc corneean* A

Stenoza aortică

Extensorul degetelor A xantoame

Xantoame pre-patelar

Tendonul lui Ahile A

O lipemie retinală

Pancreatită acută

Un sânge și
plasmă lipemice

Hepatosplenomegalie

xantoame

Un xantoame eruptive

Fig. 16.15 Manifestări clinice ale hiperlipidemiei. „Rețineți că xantelasma și arcul corneean pot fi nespecifice, mai ales în viața ulterioară.

Pancreatită

+ = risc ușor crescut; ++ = risc crescut; +++ = risc mult crescut.

„Hiperlipidemia familială combinată și disbetalipoproteinemia se pot prezenta, de asemenea, ca hipercolesterolemie predominantă sau hipertrigliceridemie predominantă. (CHD = boală coronariană; Chylo = chilomicroni; TC = colesterol total; TG = trigliceride)

Hipercolesterolemie familială în adolescență

Tratament cu statine: poate fi necesar de la vârsta de aproximativ 10 ani. Nu compromite creșterea și maturarea normală.

Tutun: pacienții trebuie sfătuiți cu insistență să evite acest lucru.

subiecti de aceeasi varsta si sex. Subiecții afectați suferă de hipercolesterolemie severă și boli cardiovasculare premature. FH poate fi însoțită de xantoame ale lui Ahile sau de tendoanele extensorului degetelor (vezi Fig. 16.15), care sugerează puternic FH. Debutul arcului corneean înainte de vârsta de 40 de ani este, de asemenea, sugestiv pentru această afecțiune. Identificarea unui caz index de FH (primul caz de FH dintr-o familie) ar trebui să declanșeze screeningul genetic și biochimic al altor membri ai familiei, care este o metodă rentabilă pentru detectarea cazurilor. Persoanele afectate trebuie gestionate încă din copilărie (Caseta 16.27).

FH homozigotă poate apărea la populațiile în care există un efect „întemeietor" sau căsătorie consanguină, ducând la xantoame mai extinse și boli cardiovasculare precoce în copilărie. Hiperalfalipoproteinemia se referă la niveluri crescute de HDL-C. În absența unei creșteri a LDL-C, această afecțiune nu provoacă boli cardiovasculare, deci nu ar trebui să fie considerată patologică.

Hiperlipidemia familială combinată și disbetalipoproteinemia se pot prezenta cu un model de hipercolesterolemie predominantă (vezi „Hiperlipidemie mixtă" de mai jos).

Hipertrigliceridemie predominantă

Hipertrigliceridemia poligenică este cea mai frecventă cauză a nivelului crescut de TG (vezi Caseta 16.26). Alte cauze frecvente includ consumul excesiv de alcool, medicamentele (cum ar fi P-blocantele și retinoizii), diabetul de tip 2, toleranța afectată la glucoză, obezitatea centrală sau alte manifestări ale rezistenței la insulină (p. 805) și absorbția afectată a

acizilor biliari. Este adesea însoțită de hiperlipidemie postprandială și HDL-C redus, ambele putând contribui la riscul cardiovascular. Aportul excesiv de alcool sau grăsimi din dietă sau alți factori de exacerbare pot precipita o creștere masivă a nivelurilor de TG, care, dacă acestea depășesc 10 mmol/L (880 mg/dL), pot prezenta un risc de pancreatită acută.

Apar și forme moștenite de hipertrigliceridemie. Mutațiile cu pierderea funcției în gena LPL, care codifică lipoprotein lipaza, sau gena APOC2, care codifică proteina Apo C2 care acționează ca un co-factor pentru lipoprotein lipaza, pot provoca forme de hipertrigliceridemie moștenite recesiv. Aceste mutații provoacă hipertrigliceridemie masivă care nu este ușor accesibilă tratamentului medicamentos. Se prezintă adesea în copilărie și se asociază cu episoade de dureri abdominale acute și pancreatită. În comun cu alte cauze de hipertrigliceridemie severă, poate duce la hepatosplenomegalie, lipemie retinală și xantoame eruptive (vezi Fig. 16.15).

Hipertrigliceridemia familială poate fi, de asemenea, moștenită într-o manieră dominantă din cauza mutațiilor din gena APOA5, care codifică Apo A5 - un cofactor care este esențial pentru activitatea lipoprotein lipazei. Această tulburare poate fi asociată cu niveluri ridicate de TG care predispun la boli cardiovasculare și pancreatită.

Hiperlipidemia familială combinată și disbetalipoproteinemia se pot prezenta cu un model de hipertrigliceridemie predominantă (vezi „Hiperlipidemie mixtă”, mai jos).

Hiperlipidemie mixtă

Este dificil de definit cantitativ distincția dintre hiperlipidemiile predominante și hiperlipidemiile mixte. Termenul „mixt” implică de obicei prezența hipertrigliceridemiei, precum și o creștere a LDL sau IDL. Tratamentul hipertrigliceridemiei masive poate îmbunătăți TG mai rapid decât colesterolul, mimând astfel temporar hiperlipidemia mixtă.

Hiperlipidemia mixtă primară este de obicei poligenă și, ca și hipertrigliceridemia predominantă, apare adesea în asociere cu diabetul de tip 2, toleranța afectată la glucoză, obezitatea centrală sau alte manifestări ale rezistenței la insulină (p. 805). Ambele componente ale hiperlipidemiei mixte pot contribui la riscul de boli cardiovasculare.

Hiperlipidemia familială combinată este un termen folosit pentru a identifica o tendință moștenită spre supraproducția de lipoproteine aterogene care conțin Apo B. Are ca rezultat creșterea colesterolului, a TG sau a ambelor la diferiți membri ai familiei în momente diferite. Este asociat cu un risc crescut de boli cardiovasculare, dar nu produce semne fizice patognomonice. În practică, această afecțiune relativ comună este modificată substanțial de factori precum vârsta și greutatea. Poate că nu este o afecțiune monogenă, ci mai degrabă un capăt al unui spectru heterogen care se suprapune rezistenței la insulină (p. 805).

Disbetalipoproteinemia (denumită și hiperlipidemie de tip 3, dislipoproteinemie beta largă sau hiperlipidemie remanentă) implică acumularea de niveluri aproximativ echimolare de colesterol și TG. Este cauzată de moștenirea homozigotă a alelei Apo E2, care este izoforma cel mai puțin avid recunoscută de receptorul LDL. Împreună cu alți factori de exacerbare,

cum ar fi obezitatea și diabetul, duce la acumularea de IDL aterogene și resturi de chilomicron. Boala cardiovasculară prematură este frecventă și poate duce, de asemenea, la formarea de xantoame palmare, xantoame tuberoase sau xantoame de tendon.

Dislipidemii rare

Au fost descrise mai multe tulburări rare ale metabolismului lipidic (Caseta 16.28). Ele oferă informații importante asupra metabolismului lipidelor și impactului acestuia asupra riscului de boli cardiovasculare.

Boala ochi de pește, deficiența de Apo A1 Milano și LCAT demonstrează că nivelurile foarte scăzute de HDL nu cauzează neapărat boli cardiovasculare, dar deficiența de Apo A1 și, eventual, boala Tangier, demonstrează că HDL-C scăzut poate fi aterogen în anumite circumstanțe. Mutațiile autosomale recesive ale FH și PCSK9 dezvăluie importanța proteinelor care însoțesc receptorul LDL. Sitosterolemia și xantomatoza cerebrotendinoasă demonstrează că alți steroli decât colesterolul pot provoca xantoame și boli cardiovasculare, în timp ce mutațiile cu pierdere a funcției PCSK9, abetalipoproteinemia și hipobetalipoproteinemia sugerează că nivelurile scăzute de lipoproteine care conțin Apo B reduc riscul de boli cardiovasculare. Singurele rezultate negative asupra sănătății asociate cu

Nivelurile extrem de scăzute ale lipidelor plasmatice în ultimele două afecțiuni sunt atribuite deficienței de vitamine solubile în grăsimi sau transportului afectat al lipidelor din intestin sau ficat.

Managementul dislipidemiei

Terapiile hipolipemiante au un rol cheie în prevenirea secundară și primară a bolilor cardiovasculare (p. 581). Evaluarea riscului absolut, tratamentul tuturor factorilor de risc modificabili și optimizarea stilului de viață, în special dieta și exercițiile fizice, sunt esențiale pentru management în toate cazurile.

Pacienții cu cel mai mare risc absolut de boli cardiovasculare vor obține cel mai mare beneficiu absolut de pe urma tratamentului. Organizațiile de sănătate publică recomandă praguri pentru introducerea terapiei hipolipemiante bazate pe identificarea pacienților din categoriile cu risc foarte mare, sau a celor calculati a fi cu risc absolut ridicat conform algoritmilor sau tabelelor precum Joint British Societies Coronary Risk Prediction Chart (vezi Fig. 18.62, p. 582). Aceste tabele, care se bazează pe studii epidemiologice ample, ar trebui recalibrate pentru populația locală, dacă este posibil. În general, pacienții care au boli cardiovasculare, diabet zaharat, insuficiență renală cronică, hipercolesterolemie familială sau un risc absolut de boală cardiovasculară mai mare de 20% în următorii 10 ani sunt considerați în mod arbitrar ca având un risc suficient pentru a justifica tratamentul medicamentos.

Organizațiile de sănătate publică recomandă, de asemenea, niveluri țintă pentru pacienții care primesc tratament medicamentos. Pacienții cu risc ridicat trebuie să urmărească HDL-C > 1 mmol/L (38 mg/dL) și TG à jeun < 2 mmol/L (aproximativ 180 mg/dL), în timp ce nivelurile țintă pentru LDL-C au fost reduse de la 2,5 la 2,0 mmol/L (76 mg/dL) sau mai puțin. În general, colesterolul total trebuie să fie < 5 mmol/L (190 mg/dL) în timpul tratamentului și < 4 mmol/L (aproximativ 150 mg/dL) la pacienții cu risc crescut și în prevenirea secundară a bolilor cardiovasculare.

Management non-farmacologic

Pacienții cu anomalii ale lipidelor trebuie să primească sfaturi medicale și, dacă este necesar, consiliere alimentară pentru:

reduce aportul de grăsimi saturate și trans-nesaturate la mai puțin de 7-10% din energia totală

reduce aportul de colesterol la < 250 mg/zi

înlocuiți sursele de grăsimi saturate și colesterol cu alimente alternative, cum ar fi carnea slabă, produsele lactate cu conținut scăzut de grăsimi, tartinele polinesaturate și carbohidrații cu indice glicemic scăzut

reduce alimentele cu densitate energetică, cum ar fi grăsimile și băuturile răcoritoare, crescând în același timp activitatea și exercițiile fizice pentru a menține sau a pierde în greutate

crește consumul de alimente cardioprotectoare și bogate în nutrienți, precum legume, carbohidrați nerafinați, pește, leguminoase, nuci, leguminoase, fructe etc.

ajustarea consumului de alcool, reducând consumul dacă este excesiv sau dacă este asociat cu hipertensiune arterială, hipertrigliceridemie sau obezitate centrală

obțineți beneficii suplimentare cu un aport suplimentar de alimente care conțin nutrienți hipolipemianți, cum ar fi acizii grași n-3, fibrele alimentare și sterolii vegetali.

Răspunsul la dietă este de obicei evident în decurs de 3-4 săptămâni, dar poate fi necesar să se introducă treptat ajustarea dietei. Deși hiperlipidemia, în general, și hipertrigliceridemia în special, pot fi foarte sensibile la aceste măsuri, reducerile LDL-C sunt adesea doar modeste în practica clinică de rutină. Explicația, încurajarea și perseverența sunt adesea necesare pentru a induce complianța pacientului. Chiar și pierderea minoră în greutate poate reduce substanțial riscul cardiovascular, în special la pacienții cu obezitate centrală (p. 116).

Toți ceilalți factori de risc cardiovascular modificabili trebuie evaluați și tratați. Dacă este posibil, tratamentele medicamentoase intercurente care afectează negativ profilul lipidic trebuie înlocuite.

Managementul farmacologic

Principalele categorii de diagnostic oferă un cadru util pentru management și selectarea tratamentului farmacologic de primă linie (Fig. 16.16).

Hipercolesterolemie predominantă

Hipercolesterolemia predominantă poate fi tratată cu unul sau mai multe dintre medicamentele care scad colesterolul:

Statine. Acestea reduc sinteza colesterolului prin inhibarea enzimei reductazei HMGCoA. Reducerea sintezei colesterolului reglează activitatea receptorului LDL, ceea ce mărește clearance-ul LDL și al precursorului său, IDL, rezultând o reducere secundară a sintezei LDL. Statinele reduc LDL-C cu până la 60%, reduc TG cu până la 40% și cresc HDL-C cu până la 10%. Ele reduc, de asemenea, concentrația de metaboliți intermediari, cum ar fi izoprenele, ceea ce poate duce la alte efecte, cum ar fi suprimarea răspunsului inflamator. Există dovezi clare de protecție împotriva mortalității totale și coronariene, a accidentului vascular cerebral și a evenimentelor cardiovasculare pe tot spectrul riscului de BCV (Caseta 16.29).

Statinele sunt în general bine tolerate, iar efectele secundare grave sunt rare (cu mult sub 2%). Anomaliile testelor funcției hepatice și problemele musculare, cum ar fi mialgia, creșterea asimptomatică a creatinkinazei (CK), miozita și, rar, rabdomioliza, sunt cele mai frecvente. Efectele secundare sunt mai probabile la pacienții vârstnici, debili sau care primesc alte medicamente care interferează cu degradarea statinei, care implică de obicei citocromul P450 3A4 sau glucuronidarea.

EBM 16.29 Beneficiile utilizării statinelor pentru tratarea pacienților

1 cu hipercolesterolemie

„Meta-analiză a studiilor clinice controlate randomizate majore care au implicat peste 130 000 de subiecți cărora li s-a administrat statine timp de aproximativ 5 ani, a arătat un risc redus de apariție a unui eveniment cardiovascular major de 21% (interval de încredere 95% 19-23%) per 1 mmol/L de reducere a LDL-C, indiferent de vârstă, boală cardiovasculară sau LDL-C de bază. Reducerea riscului relativ a fost la fel de favorabilă la subiecții cu cel mai scăzut risc.

• Colaboratori de studii pentru tratarea colesterolului. Lancet 2012; 380:581-590.

Inhibitori de absorbție a colesterolului. Singurul medicament autorizat din această clasă este ezetimibul, care inhibă activitatea transportorului mucoasei intestinale

NPC1L1 care absoarbe colesterolul alimentar și biliar. Depleția colesterolului hepatic reglează în sus activitatea receptorilor LDL hepatici. Acest mecanism de acțiune este sinergic cu efectul statinelor. Monoterapia cu doza standard de 10 mg/zi reduce LDL-C cu 15-20%. O reducere incrementală a LDL-C puțin mai mare (17-25%) apare atunci când ezetimibul este adăugat la statine. Ezetimibul este bine tolerat, iar dovada unui efect benefic asupra efectelor bolilor cardiovasculare poate fi dedusă dintr-un studiu de terapie combinată cu simvastatină. Alimentele suplimentate cu steroli vegetali, care reduc și absorbția colesterolului, scad LDL-C cu 7-15%.

Rășini de sechestrare a acizilor biliari. Medicamentele din această clasă includ colestiramină, colestipol și colesevelam. Acestea previn reabsorbția acizilor biliari, crescând astfel sinteza de novo a acizilor biliari din colesterolul hepatic. Ca și în cazul ezetimibului, epuizarea rezultată a colesterolului hepatic reglează în sus activitatea receptorului LDL și reduce LDL-C într-o manieră care este sinergică cu acțiunea statinelor. Rășinile reduc LDL-C și cresc modest HDL-C, dar pot crește TG. Sunt sigure, dar pot interfera cu biodisponibilitatea altor medicamente. Colesevelam are mai puține efecte gastrointestinale decât preparatele mai vechi care sunt mai puțin bine tolerate. Dezvoltarea inhibitorilor specifici ai transportorului de acid biliar intestinal poate îmbunătăți în continuare tolerabilitatea acestei clase de agenți.

Acid nicotinic. Dozele farmacologice reduc eliberarea periferică de acizi grași, rezultând că VLDL și LDL scad în timp ce HDL-C crește. Studiile clinice randomizate au fost inconsecvente în ceea ce privește efectele asupra aterosclerozei și evenimentelor cardiovasculare. Efectele secundare includ înroșirea feței, iritația gastrică, tulburările funcției hepatice și exacerbarea gutei și hiperglicemiei. Formulările cu eliberare lentă și aspirina în doză mică pot reduce înroșirea feței. Terapia combinată cu inhibitorul receptorului de prostaglandină D2 laropiprant pentru a reduce în continuare înroșirea feței este în curs de evaluare.

Terapie combinată. La mulți pacienți, tratamentul hipercolesterolemiei predominante poate fi realizat prin dietă plus utilizarea unei statine în doze suficiente pentru a atinge nivelurile țintă de LDL-C. Pacienții care nu ating țintele LDL cu cea mai mare doză tolerată de statine sau care sunt intoleranți la statine pot primi ezetimib, steroli vegetali, acid nicotinic sau rășini. Ezetimibul și rășinile sunt sigure și eficiente în combinație cu o statină, dar acidul nicotinic cu o statină necesită un nivel mai mare de precauție deoarece riscul de efecte secundare este ușor crescut.

Hipertrigliceridemie predominantă

Hipertrigliceridemia predominantă poate fi tratată cu unul dintre medicamentele care scad TG (vezi Fig. 16.16).

Fibrați. Acestea stimulează receptorul activat al proliferatorului de peroxizomi (PPAR) alfa, care controlează expresia produșilor genetici care mediază metabolismul TG și HDL. Ca rezultat, sinteza acizilor grași, TG și VLDL este redusă, în timp ce cea a

lipoprotein lipazei, care catabolizează TG, este îmbunătățită. În plus, producția de Apo A1 și caseta A1 de legare a ATP este reglată în sus, ceea ce duce la creșterea transportului invers al colesterolului prin HDL. În consecință, fibrații reduc TG cu până la 50%

și crește HDL-C cu până la 20%, dar modificările LDL-C sunt variabile.

Au fost efectuate mai puține studii pe scară largă cu fibrați decât cu statine și rezultatele sunt mai puțin concludente, dar au fost raportate rate reduse de boli cardiovasculare cu terapia cu fibrați la subgrupul de pacienți cu niveluri scăzute de HDL-C și TG crescute (de exemplu TG > 2,3 mmol/L (200 mg/dL)). Fibrații sunt de obicei bine tolerați, dar au un profil de efecte secundare similar cu statinele. În plus, pot crește riscul de colelitiază și pot prelungi acțiunea anticoagulantelor. Dovezile acumulate sugerează că acestea pot avea, de asemenea, un efect protector împotriva complicațiilor microvasculare diabetice.

Acizi grași n-3 cu catenă lungă foarte polinesaturați. Acestea includ acidul eicosapentaenoic (EPA) și acidul docosahexaenoic (DHA), care cuprind aproximativ 30% din acizii grași din uleiul de pește. EPA și DHA sunt inhibitori puternici ai formării VLDL TG. Aporturile mai mari de 2 g de acizi grași n-3 (echivalent cu 6 g din majoritatea formelor de ulei de pește) pe zi scad TG într-un mod dependent de doză. O reducere de până la 50% a TG poate fi obținută cu 15 g ulei de pește pe zi. Modificările în LDL-C și HDL-C sunt variabile. S-a demonstrat, de asemenea, că acizii grași din ulei de pește inhibă agregarea trombocitelor și îmbunătățesc aritmia cardiacă la modelele animale. Studiile dietetice și farmacologice sugerează că acizii grași n-3 pot reduce mortalitatea cauzată de boala coronariană. Uleiurile de pește par a fi sigure și bine tolerate.

Pacienții cu hipertrigliceridemie predominantă care nu răspund la intervenția în stilul de viață pot fi tratați cu fibrați, ulei de pește sau acid nicotinic, în funcție de răspunsul și toleranța individuală. Dacă nivelurile țintă nu sunt atinse, fibrații și uleiul de pește sau acidul nicotinic pot fi combinați. Hipertrigliceridemia masivă poate necesita o limitare mai agresivă a aportului de grăsimi alimentare (< 10-20% energie sub formă de grăsime). Orice grad de deficit de insulină trebuie corectat deoarece insulina este necesară pentru activitatea optimă a lipoprotein lipazei. Ținta inițială pentru pacienții cu hipertrigliceridemie masivă este TG < 10 mmol/L (880 mg/dL), pentru a reduce riscul de pancreatită acută.

Hiperlipidemie mixtă

Hiperlipidemia mixtă poate fi dificil de tratat. Statinele singure sunt o terapie de primă linie mai puțin eficientă odată ce TG a jeun depășește aproximativ 4 mmol/L (350 mg/dL). Fibrații sunt terapia de primă linie pentru disbetalipoproteinemie, dar este posibil să nu controleze componenta colesterolului în alte forme de hiperlipidemie mixtă. Terapia combinată este adesea necesară. Combinațiile eficiente includ: statină plus ulei de pește

când TG nu este prea mare; fibrat plus ezetimib; statină plus acid nicotinic; sau statină plus fibrat. Riscul de miopatie este crescut cu gemfibrozil, dar fenofibratul este relativ sigur în acest sens.

Monitorizarea terapiei

Efectul terapiei medicamentoase trebuie evaluat după 6 săptămâni (12 săptămâni pentru fibrați). În acest moment, este prudent să revizuiți efectele secundare, răspunsul lipidic (vezi nivelurile țintă de mai sus), CK și testele funcției hepatice. În timpul urmăririi pe termen lung, trebuie evaluată respectarea tratamentului medicamentos, dieta și exercițiile fizice, cu monitorizarea greutății, tensiunii arteriale și a nivelului lipidelor. Trebuie remarcată prezența simptomelor sau semnelor cardiovasculare și

Managementul hiperlipidemiei la bătrânețe

Prevalența bolilor cardiovasculare aterosclerotice: cea mai mare la bătrânețe.

Risc cardiovascular asociat: nivelurile lipidelor devin mai puțin predictive, la fel ca și alți factori de risc, în afară de vârsta însăși.

Beneficiul terapiei cu statine: menținut până la vârsta de

80 de ani, dar dovezile lipsesc dincolo de aceasta.

Speranța de viață și terapia cu statine: viețile salvate prin intervenție sunt asociate cu o speranță de viață mai scurtă decât la pacienții mai tineri, astfel încât impactul statinelor asupra anilor de viață ajustați în funcție de calitate este mai mic la bătrânețe.

• Metabolismul lipidelor: nivelul lipidelor si lipoproteinelor cresc

rezolvă post-partum. Dislipidemia reziduală și hipertrigliceridemia pot fi exacerbate în timpul sarcinii.

tratament astfel încât terapia farmacologică este de obicei contraindicată atunci când se anticipează concepția sau sarcina.

• Monitorizare: boala cardiovasculară este foarte puțin probabilă în rândul femeilor de vârstă fertilă, dar este posibilă la femeile cu profiluri severe ale factorilor de risc sau hipercolesterolemie familială, atunci când se poate lua în considerare evaluarea cardiovasculară înainte de concepție pentru a se asigura că pacienta va fi capabilă să reziste cerințelor sarcinii și travaliului.

risc cardiovascular absolut evaluat periodic. Nu este necesar să se efectueze controale de rutină ale CK și ale funcției hepatice decât dacă apar simptome sau dacă statinele sunt utilizate în asociere cu fibrați, acid nicotinic sau alte medicamente care pot interfera cu clearance-ul acestora. Dacă mialgia sau slăbiciune apare în asociere cu creșterea CK de peste 5-10 ori limita superioară a normalului, sau dacă apare o creștere susținută a alanin aminotransferazei (ALT) de peste 2-3 ori limita superioară a normalului, care nu este explicată de ficatul gras (p. 959), tratamentul trebuie întrerupt și se recomandă terapie alternativă.

Principiile managementului dislipidemiei pot fi aplicate pe scară largă, dar obiectivele tratamentului la vârstnici (caseta 16.30) și siguranța terapiei farmacologice în timpul sarcinii (caseta 16.31) merită o atenție specială.

TULBURĂRI ALE SINTEZEI DE HEM - PORFIRII

Porfirii sunt un grup de tulburări cauzate de anomalii moștenite în calea biosintetică a hemului (Fig. 16.17). Majoritatea formelor descrise se datorează deficiențelor parțiale enzimatice cu un mod dominant de moștenire. Ele sunt clasificate în mod obișnuit ca fiind hepatice sau eritropoetice, în funcție de faptul că locul principal al producției de porfirine în exces este în ficat sau în celulele roșii.

metaboliți

Calea

Enzimă

Glicină + succinil CoA

Deficiency Symptom-atologia bolii

Acid S-aminolevulinic (ALA)



Porfobilinogen (PBG)

ALA deshidrataza

Plumboporfirie

PBG deaminaza

Protoporfirinogenul IX

Uroporfirinogen sintetaza

Uroporfirinogen decarboxilază

Coproporfirinogen oxidază

Coproporfirie ereditară

Porfirie acută intermitentă

Porfirie eritropoetică congenitală

Porfiria cutanată tarda

Protoporfirinogen Variegate porfiria N + P oxidaza

Fig. 16.17 Calea biosintetică a hemului și defecte enzimatice responsabile de porfirii. (N = neurovisceral; P = fotosensibil)

Porfirii prezintă o penetranță scăzută, de ordinul a 25%. Factorii de mediu sunt importanți în exprimarea bolii în unele forme. În cea mai frecventă dintre aceste afecțiuni, porfiria cutanată tardivă (PCT), acestea includ alcoolul, acumularea de fier, estrogeni exogeni și expunerea la diferite substanțe chimice. Multe cazuri sunt asociate cu infecția cu hepatită C și aceasta ar trebui întotdeauna verificată la prezentare.

Caracteristici clinice

Caracteristicile clinice ale porfiriei se împart în două mari categorii, fotosensibilitatea și sindromul neurovisceral acut. Defectele enzimatice responsabile de boli sunt prezentate în Figura 16.17.

Manifestările cutanate fotosensibile, atribuibile producției în exces și acumulării de porfirine în piele, provoacă durere, eritem, bule, eroziuni ale pielii, hirsutism și hiperpigmentare și apar predominant pe zonele pielii care sunt expuse la lumina soarelui (p. 1260). Pielea devine, de asemenea, sensibilă la deteriorarea cauzată de traume minime.

Celălalt model de prezentare este cu un sindrom neurologic acut. Aceasta se prezintă cu durere abdominală acută împreună cu caracteristici ale disfuncției autonome, cum ar fi tahicardia, hipertensiunea arterială și constipația. Pot apărea, de asemenea, manifestări neuropsihiatrice, hiponatremie datorată eliberării inadecvate de ADH (p. 438) și o neuropatie acută (p. 1223). Neuropatia este de obicei motorie și poate, în cazuri severe, să evolueze spre insuficiență respiratorie.

Nu există o explicație dovedită pentru caracterul episodic al atacurilor din porfirie, care pot recidivă și remite sau pot urma un curs prelungit și neîncetat. Uneori, pot fi identificați factori declanșatori specifici, cum ar fi alcoolul, postul sau medicamentele precum anticonvulsivante, sulfonamide, estrogen și progesteron. Pilula contraceptivă orală este un factor precipitant frecvent. Într-un număr semnificativ, nu poate fi identificat niciun precipitant.

Diagnostic

Diagnosticul porfiriei și clasificarea în diferite forme s-au bazat în mod tradițional pe modelul

descoperiri biochimice în porfirii

Porfirine și precursori crescute

Stare

Sânge

Urină

Excremente

porfirinele și precursorii porfirinei găsiți în sânge, urină și fecale (caseta 16.32). Acesta este un diagnostic simplu la prezentarea clinică când metaboliții sunt semnificativ crescuți, dar acest lucru nu este întotdeauna cazul persoanelor asimptomatice.

Mai recent, măsurarea enzimelor care sunt deficitare în diferitele porfirii a oferit informații suplimentare de diagnostic (de exemplu, activitatea deaminazei PBG în celulele roșii din sânge pentru a diagnostica porfiria acută intermitentă). Cu toate acestea, există adesea o suprapunere considerabilă între activitățile enzimatice la subiecții afectați și cei normali. În plus, unele dintre enzime apar în mitocondrii, pentru care este mai dificil să se obțină specimene adecvate pentru analiză. Toate genele căii de biosinteză ale hemului au fost acum caracterizate. Acest lucru a făcut posibilă identificarea persoanelor afectate în familii prin testare genetică, un progres semnificativ având în vedere că penetranța porfiriei este scăzută.

Modelele de excreție a metaboliților sunt întotdeauna extrem de anormale în timpul unui atac acut sau în prezența manifestărilor cutanate ale porfiriei și sunt diagnostice pentru porfiria particulară. Un profil normal al metaboliților în aceste circumstanțe exclude efectiv porfiria. Metaboliții rămân de obicei anormali pentru perioade lungi de timp după un atac acut, iar la unii indivizi nu revin niciodată la normal. Diagnosticul nu este atât de simplu la pacienții care sunt în remisie sau la persoanele asimptomatice cu antecedente familiale pozitive. Porfiria neurologică se manifestă rar înainte de pubertate și nici nu poate fi diagnosticată cu ușurință după modelele metaboliților după menopauză. În aceste circumstanțe, testarea genetică pentru mutații specifice bolii poate clarifica acum situația.

management

Pentru pacienții predispuși la atacuri neuroviscerale, managementul general include evitarea oricăror agenți despre care se știe că declanșează porfiria acută. Managementul

specific include glucoza intravenoasă, deoarece furnizarea a 5000 de kilojouli pe zi poate, în unele cazuri, să înceteze atacurile acute printr-o reducere a activității ALA sintetazei, ceea ce duce la reducerea sintezei ALA. Mai recent, s-a demonstrat că administrarea de hem (sub diferite forme, cum ar fi hematina sau hem arginat) reduce ratele de excreție a metaboliților, ameliorează durerea și accelerează recuperarea. Atacurile acute ciclice la femei răspund uneori la suprimarea ciclului menstrual folosind analogi hormoni de eliberare a gonadotrofinelor. În cazuri rare, cu atacuri frecvente prelungite sau atacuri insolubile la tratament, transplantul de ficat a fost eficient.

Există puține măsuri specifice sau eficiente pentru tratarea manifestărilor fotosensibile. Scopul principal este evitarea expunerii la soare și a traumatismelor pielii. Cremele de protecție solară care conțin zinc sau oxid de titan sunt cele mai eficiente produse. Noile creme incolore care conțin formulări de nanoparticule au îmbunătățit acceptarea pacienților. Beta-carotenul este utilizat la unii pacienți cu porfirie eritropoetică cu o oarecare eficacitate. S-a demonstrat că afamelanotida, un analog sintetic al hormonului de stimulare a alfa-melanocitelor (a-MSH), oferă protecție în protoporfiria eritropoetică. În porfiria cutanată tarda, un curs de venesecție pentru îndepărtarea fierului poate duce la o remisiune clinică și biochimică de lungă durată, mai ales dacă expunerea la precipitații identificați, cum ar fi alcoolul sau estrogenii, este redusă. Alternativ, un curs prelungit de terapie cu clorochină în doze mici este de asemenea eficient.

Informații suplimentare

Site-uri web

http://emedicine.medscape.com Link-ul Nefrologie de pe acest site conține un compendiu util de articole.

www.lipidsonline.org Rezumă strategiile de management pentru dislipidemie.

www.ncbi.nlm.nih.gov Link-ul către OMIM (Online Mendelian Heritance in Man) oferă informații actualizate cu privire la baza genetică a tulburărilor metabolice.

www.porphyria-europe.com și www.drugs-porphyria.org

Resurse excelente privind siguranța medicamentelor în porfirie.

J. Goddard

AN Turner

Boli ale rinichilor și ale tractului urinar

17

EXAMENUL CLINIC AL RINCHIULUI ŞI AL CAIULUI URINAR

Genitale

O fimoză

^0 Edem sacral

Edemul gleznei

Hemoragii în așchii A

Fundoscopie

Presiunea venoasă jugulară

Creșterea supraîncărcării cu fluide

Tensiunea arterială

Adesea ridicat

inima

Zgomote suplimentare ale inimii în cazul supraîncărcării cu lichide

Frecare pericardică*

Modificări hipertensive A

Piele

Ten galben* Echimoze* Excoriație de prurit* Reducerea turgenței pielii în epuizarea lichidelor

Pigmentarea „linia brună” A a unghiilor

Observare

Oboseală

Frecvența și adâncimea respiratorii au crescut în acidoza metabolică

Paloare*

*Caracteristici ale bolii renale cronice avansate (vezi și Fig. 17.13)

Plămânii

Crepitații în supraîncărcare cu fluide

Abdomen

Rinichi măriți Sensibilitate locală

Zăuri renale sau alte artere în boala vasculară renală Examen rectal – prostată

^2 Neuropatie periferică*

Microscopia urinei

Analize de urină pentru sânge și proteine

Multe boli ale rinichilor și ale tractului urinar sunt silențioase clinic, cel puțin în stadiile incipiente. În consecință, este obișnuit ca aceste afecțiuni să fie mai întâi detectate prin teste de sânge de rutină sau prin testarea urinei cu joja. Cu toate acestea, mai multe anomalii importante pot fi detectate la examenul fizic, așa cum este rezumat mai jos.

Teste de sânge pentru creatinină și electroliți anormali

Testarea tijei pentru proteine, sânge, nitrați și leucocite

Măsurătorile tensiunii arteriale

Microscopia urinei. A Eritrocite din cauza sângerării din partea inferioară a tractului urinar (x400). B Eritrocite dismorfe din cauza inflamației glomerulare (x400). C Gipsuri hialine (săgeți), în urină normală (x160). D Eritrocite și eritrocite (săgeată) în glomerulonefrită (xl00). Panourile AC sunt imagini cu contrast de fază; D este o imagine în câmp luminos.

7

Examen digital rectal pentru mărirea prostatei

8

Verificarea sacrului și a gleznelor pentru edem

Inset (joja): De la Pitkin J, et al. 2003 - vezi p. 523.

Acest capitol descrie afecțiunile rinichilor și ale tractului urinar care sunt frecvent întâlnite în practica de rutină, precum și oferă o privire de ansamblu asupra domeniului înalt

specializat al terapiei de substituție renală. Tulburările funcției tubulare renale, care pot determina modificări ale echilibrului electrolitic și acido-bazic, sunt descrise în Capitolul 16.

ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE FUNCȚIONALĂ

Rinichii

Rinichii joacă un rol central în excreția multor produse de degradare metabolică, inclusiv amoniacul, ureea și creatinina din proteine și acidul uric din acizi nucleici, medicamente și toxine. De asemenea, ele reglează echilibrul fluidelor și electroliților. Acest lucru se realizează prin realizarea unor volume mari de ultrafiltrat de plasmă (120 ml/min, 170 L/zi) la nivelul glomerulului și reabsorbția selectivă a componentelor acestui ultrafiltrat în puncte de-a lungul nefronului. Ratele de filtrare și reabsorbție sunt controlate de multe semnale hormonale și hemodinamice.

De asemenea, rinichii reglează homeostazia acido-bazică, homeostazia calciului și fosfatului, metabolismul vitaminei D și producția de globule roșii. Ele sunt importante în reglarea tensiunii arteriale. Renina este secretată de aparatul juxtaglomerular ca răspuns la reducerea presiunii arteriolare aferente, stimularea nervilor simpatici și modificările conținutului de sodiu al fluidului din tubul contort distal de la macula densa și este primul pas în generarea de angiotensină II și eliberarea de aldosteron, care la rândul lor reglează vasoconstricția sistemică și volumul extracelular.

Fiecare rinichi are aproximativ 11-14 cm lungime la adulții sănătoși; sunt situate retroperitoneal de fiecare parte a aortei și a venei cave inferioare între a 12-a vertebra toracică și a 3-a lombară (Fig. 17.1A). Rinichiul drept este de obicei cu câțiva centimetri mai jos, deoarece ficatul se află deasupra lui. Ambii rinichi se ridică și coboară câțiva centimetri cu respirația.

Rinichii au o cantitate bogată de sânge și primesc aproximativ 20-25% din debitul cardiac prin arterele renale, care iau naștere din aorta abdominală. Arterele renale suferă diferite subdiviziuni în interiorul rinichilor, formând în cele din urmă artere interlobulare care trec prin cortexul renal. Acestea dau naștere în cele din urmă la arteriole glomerulare aferente care furnizează nefroni individuali, care sunt unitățile funcționale ale rinichiului. Arteriola eferentă, care duce din glomerul, furnizează nefronul distal și medularul într-o circulație „portală” (Fig. 17.1B).

Nefronul

Rinichii sănătoși conțin aproximativ 1 milion de nefroni individuali. Fiecare nefron constă dintr-un glomerul, care este responsabil pentru ultrafiltrarea sângelui, un tub renal proximal, o ansă de Henle, un tub renal distal și un canal colector, care împreună sunt responsabile pentru reabsorbția selectivă a apei și a electroliților care au fost filtrați la nivelul glomerulului (vezi Fig. 16.2, p. 430). În circumstanțe normale, mai mult de 99% din cei 170 de litri de filtrat glomerular care sunt produse în fiecare zi sunt reabsorbite în

tubuli. Restul trece prin canalele colectoare ale mai multor nefroni și se scurge în pelvisul renal și uretere.

Glomerulul

Glomerulul cuprinde o ansă strânsă de capilare furnizate de o arteriolă aferentă și drenate de o arteriolă eferentă. Este înconjurat de o extensie în formă de cupă a tubului proximal numită capsula lui Bowman, care este compusă din celule epiteliale. Sângele care intră în glomerul este supus ultrafiltrației prin membrana bazală glomerulară (GBM), care se formează prin fuziunea membranelor bazale ale celulelor epiteliale tubulare și endoteliale vasculare (Fig. 17.1C și D). Celulele endoteliale capilare glomerulare conțin pori (fenestre), prin care moleculele circulante pot trece pentru a ajunge la GBM subiacent. Celulele epiteliale glomerulare (podocitele) au procese multiple ale piciorului lung care se interdigitează cu cele ale celulelor epiteliale adiacente (Fig. 17.1E). Pe lângă menținerea unei bariere selective la filtrare, podocitele sunt implicate în reglarea cifrei de afaceri a GBM. Celulele mezangiale se află în regiunea centrală a glomerulului. Au proprietăți contractile similare cu cele ale celulelor musculare netede vasculare, dar au și proprietăți asemănătoare macrofagelor.

În circumstanțe normale, glomerulul este impermeabil la proteine de dimensiunea albuminei (67 kDa) sau mai mari, în timp ce proteinele de 20 kDa sau mai mici sunt filtrate liber. Capacitatea moleculelor între 20 și 67 kDa de a trece prin GBM este variabilă și depinde de dimensiune (moleculele mai mici sunt filtrate mai ușor) și de încărcare (moleculele încărcate pozitiv sunt filtrate mai ușor). Foarte puține lipide sunt filtrate de glomerul.

Presiunea de filtrare la nivelul glomerulului este menținută în mod normal la un nivel constant, în fața variațiilor mari ale tensiunii arteriale sistemice și ale debitului cardiac, prin modificări ale tonusului muscular în cadrul arteriolelor aferente și eferente. Acest lucru este cunoscut sub numele de autoreglare. Când există o reducere a presiunii de perfuzie renală, renina este eliberată de celulele musculare netede specializate din aparatul juxtaglomerular. Renina scindează angiotensinogenul pentru a elibera angiotensina I, care este scindată în continuare de enzima de conversie a angiotensinei (ACE) pentru a produce angiotensină II (Fig. 17.1D). Aceasta restabilește presiunea de perfuzie glomerulară pe termen scurt, provocând vasoconstricție a arteriolelor eferente din rinichi și inducerea vasoconstricției sistemice pentru a crește tensiunea arterială și, astfel, presiunea de perfuzie renală. Pe termen lung, angiotensina II mărește volumul plasmatic prin stimularea eliberării de aldosteron, care mărește reabsorbția sodiului de către tubii renali (vezi Fig. 20.17, p. 771).

Tubuli renali, ansa de Henle și canale colectoare

Tubul renal proximal, ansa lui Henle, tubul renal distal și canalele colectoare sunt responsabile pentru reabsorbția apei, electroliților și a altor substanțe dizolvate, precum și pentru reglarea echilibrului acido-bazic, așa cum este descris în detaliu la pagina 430 și în

Figura 16.3. Ele joacă, de asemenea, un rol cheie în reglarea homeostaziei calciului prin conversia 25-hidroxivitamina D în metabolitul activ 1,25-dihidroxivitamina D (p. 1126). Eșecul acestui proces contribuie la patogenia hipocalcemiei și a bolii osoase care apare în boala cronică de rinichi (CKD, p. 483). Celulele asemănătoare fibroblastelor care se află în interstițiul cortexului renal sunt responsabile de producție

Anatomie și fiziologie funcțională

.O

Vena cava -

Artera renală

Medulara

vezica urinara

Aortă

Pelvis

Cortexul

[b]

Arteriola eferentă

Artera renală

Glomerul arteriola aferent

Tubul contort distal

Tubul contort proximal

17

Segment cu pereți groși

Conducta de colectare

Bucla lui Henle

Spațiul urinar

Celula epitelială

Capsula lui Bowman

Epiteliul parietal Ansele capilare

Celula endotelială

Celula mezangiala

Matricea mezangială

Angiotensina II vasoconstrictie

Arteriola eferentă

Arteriola aferentă

Aparatul juxtaglomerular

Macula densa

Ureterul

Segment cu pereți subțiri

GBM de celule endoteliale

Celula epitelială
(podocit)

Fig. 17.1 Anatomia funcțională a rinichiului. [A] Relații anatomice ale rinichilor. [B] Un singur nefron. Pentru funcțiile diferitelor segmente, vezi figurile 16.2 și 16.3 (pag. 430 și 431). [C] Histologia unui glomerul normal. [D] Secțiune transversală schematică a unui glomerulus, care arată cinci bucle capilare, pentru a ilustra structura și a arăta tipurile de celule. [E] Micrografie electronică a barierei de filtrare. (GBM = membrana bazala glomerulara)

de eritropoietina, care la rândul său este necesară pentru producerea de globule roșii. Sinteza eritropoietinei este reglată de tensiunea oxigenului; anemia și hipoxia măresc producția, în timp ce policitemia și hiperoxia o inhibă. Eșecul producției de eritropoietină joacă un rol important în patogenia anemiei în CKD.

Uretere și vezică urinară

Ureterele drenează urina din pelvisul renal (Fig. 17.1A) și o transportă în vezică urinară, un organ muscular care se află anterior în partea inferioară a pelvisului, chiar în spatele osului pubian. Funcția vezicii urinare este de a stoca și apoi elibera urina în timpul micțiunii. Vezica urinară este bogat inervată. Nervii simpatici care decurg din T10-L2 se transmit în ganglionii pelvieni pentru a provoca relaxarea mușchiului detrusor și contracția gâtului vezicii urinare (ambele prin intermediul adrenoceptorilor a), prevenind astfel eliberarea de urină din vezică. Mecanismul sfincterului distal este inervat de fibre motorii somatice din segmentele sacrale S2-4, care ajung la sfincter fie prin plexul pelvin, fie prin nervii pudendali. Impulsurile senzoriale aferente trec la cortexul cerebral, de unde tonusul sfincterului crescut prin reflex și suprimarea contracției detrusorului inhibă micțiunea până când este adecvată. În schimb, nervii parasimpatici care decurg din S2-4 stimulează contracția detrusorului, favorizând micțiunea.

Ciclul micțional are o fază de stocare (umplere) și o fază de micșorare (micție). În timpul fazei de umplere, complianța ridicată a mușchiului detrusor permite vezicii urinare să se umple constant, fără o creștere a presiunii intravezicale. Pe măsură ce volumul vezicii urinare crește, receptorii de întindere din peretele acesteia provoacă relaxarea reflexă a vezicii urinare și creșterea tonusului sfincterului. La aproximativ 75% capacitatea vezicii urinare, există dorința de a micșora. Acum se exercită controlul voluntar asupra dorinței de a anula, care dispare temporar. Conformitatea detrusorului permite o creștere suplimentară a capacității până la următoarea dorință de a anula. Cât de des trebuie să fie inhibată această dorință depinde de mulți factori, dintre care nu în ultimul rând este găsirea unui loc potrivit în care să anulezi.

Actul micțional este inițiat mai întâi prin relaxarea voluntară și apoi prin relaxare reflexă a planșeului pelvin și a mecanismului sfincterului distal, urmată de contracția reflexă a detrusorului. Aceste acțiuni sunt coordonate de centrul de micție pontină. Presiunea intravezicală rămâne mai mare decât presiunea uretrală până când vezica urinară este goală.

Glanda prostatică

Glanda prostatică este situată la baza vezicii urinare, înconjurând uretra proximală. Glandele exocrine din prostată produc lichid, care cuprinde aproximativ 20% din volumul lichidului seminal ejaculat și este bogat în zinc și enzime proteolitice. Restul ejaculatului se formează în veziculele seminale și glandele bulbo-uretrale, spermatozoizii iau naștere din testicule.

Fibrele musculare netede din prostată, care sunt sub control simpatic, joacă un rol în controlul fluxului de urină prin uretra bulbară și, de asemenea, se contractă la orgasm pentru a muta lichidul seminal prin canalele ejaculatoare în uretra bulbară (emisie). Contracția mușchiului bulbocavernos (prin intermediul unui reflex muscular al coloanei vertebrale) ejaculează apoi materialul seminal din uretră.

Penisul

Fluxul de sânge în corpul cavernos al penisului este controlat de nervii simpatici din plexul toraco-lombar, care mențin contracția mușchilor netezi. Ca răspuns la aportul aferent de la glandul penisului și din centrele superioare, nervii parasimpatici splanhnici pelvici relaxează în mod activ mușchiul neted cavernos prin neurotransmițători precum oxidul nitric, acetilcolina, polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP) și prostaciclina, cu dilatarea ulterioară a spațiului lacunar. În același timp, venulele de drenare sunt comprimate, captând sângele în spațiul lacunar cu creșterea presiunii și erecția (tumescența) penisului.

INVESTIGAREA BOLII RENALELOR SI URINARE

Viteza de filtrare glomerulară

Rata de filtrare glomerulară (RFG) este viteza cu care lichidul trece în nefroni după filtrare și este o măsură a funcției renale. Este proporțional cu corpul

Măsurare directă folosind EDTA sau inulină etichetate

Clearance-ul creatininei (CrCl)

Secreția tubulară minoră de creatinine determină CrCl să exagereze RFG atunci când funcția renală este slabă și poate fi afectată de medicamente (de exemplu, trimetoprim, cimetidină).

concentrația creatininei în urină (gmol/l) x volum (ml)
concentrație plasmatică a creatininei (gmol/l) x timp (min)

Estimarea RFG cu ecuații

• Ecuația Cockcroft și Gault

Este rezonabil de precisă la funcția renală normală până la moderată

Estimează CrCl, nu GFR

Necesită greutatea pacientului

x (1,22 bărbați sau 1,04 femei)
creatinina serică (pmol/L)

Ecuația studiului Modificarea dietei în bolile renale (MDRD) (vezi www.renal.org/eGFR)

Performanțe mai bune decât Cockcroft și Gault la GFR scăzut Necesită doar cunoștințe despre vârstă și sex

Poate fi raportat automat de laboratoare Pentru limitări, a se vedea Caseta 17.2

eGFR = 186 x (creatinina în pmol/L/88,4)-1-154 x (vârsta în ani) -0-203 x (0,742 dacă femeie) x (1,21 dacă este neagră)

Nicio ecuație nu funcționează bine în circumstanțe neobișnuite, cum ar fi extreme ale masei corporale (și musculare) sau la pacienții bolnavi acut (vezi Caseta 17.2)

dimensiunea și intervalul de referință sunt de obicei exprimate după corecția pentru suprafața corpului ca 120 ± 25 ml/min/1,73 m2. GFR poate fi măsurat direct prin injectarea și măsurarea clearance-ului unor compuși precum inulina sau acidul etilendiaminotetracetic radiomarcat, care sunt complet filtrate la nivelul glomerulului și nu sunt secretate sau reabsorbite de tubii renali (caseta 17.1). Cu toate acestea, aceasta nu este efectuată de rutină și este de obicei rezervată pentru circumstanțe speciale, cum ar fi evaluarea funcției renale la potențialii donatori de rinichi vii. În schimb, GFR este de obicei evaluată indirect în practica clinică prin măsurarea nivelurilor serice ale compușilor produși endogen care sunt excretați de rinichi. Cea mai utilizată este creatinina serică, care este produsă de mușchi într-un ritm constant, este aproape complet filtrată la nivelul glomerulului și nu este reabsorbită. Deși creatinina este secretată într-o mică măsură de tubul proximal, aceasta este de obicei semnificativă doar în ceea ce privește estimarea GFR în insuficiența renală severă, unde reprezintă o proporție mai mare din creatinina excretată. În consecință, cu condiția ca masa musculară să rămână constantă, modificările concentrațiilor serice ale creatininei reflectă îndeaproape modificările RFG, deși intervalul de referință pentru creatinina este larg datorită faptului că masa musculară variază mult între diferiți indivizi (Fig. 17.2). Au fost dezvoltate mai multe metode prin care se poate estima RFG din ser

Este doar o estimare, mai puțin sigură la extremele compoziției corporale (malnutriți, amputați) și la pacienții internați în spital (cum a fost derivat din ambulatori)

Intervalele de încredere sunt largi (90% dintre pacienți vor avea eGFR în 30% din GFR măsurat și 98% în 50%)

Valorile sunt consistente la indivizi, așa că schimbările înseamnă mai mult decât valorile absolute

Nivelul creatininei trebuie să fie stabil peste zile; eGFR nu este valabil în evaluarea leziunii renale acute

Tinde să subestimeze funcția normală sau aproape normală, așa că valorile ușor scăzute nu trebuie suprainterpretate. Multe laboratoare raportează doar până la > 60 ml/min/1,73 m2 pentru aceasta

motiv

• La vârstnici, care constituie majoritatea celor cu eGFR scăzut, există controverse cu privire la clasificarea persoanelor ca având boală renală cronică (CKD; Caseta 17.3) numai pe baza eGFR, în special în stadiul 3A, deoarece există puține dovezi de rezultate adverse când eGFR este > 50, cu excepția cazului în care

exista si proteinurie

eGFR nu este valabil la sub 18 ani sau în timpul sarcinii

Ecuația a fost inițial validată la pacienții din SUA, iar eGFR pentru orice creatinină dată a fost cu 21% mai mare la negri. Performanța în alte grupuri rasiale este în curs de investigare

Creatinina serică

(gmol/L)

RFG (ml/min/1,73 m2)

Fig. 17.2 Creatinina serică și rata de filtrare glomerulară (RFG). Relația inversă reciprocă dintre GFR și creatinina serică este demonstrată pentru un grup de pacienți cu boală renală. Banda roșie indică intervalul de valori obținute. Rețineți că unii indivizi au un RFG de până la 30-40 ml/min, fără ca creatinina serică să iasă din intervalul de referință.

măsurători ale creatininei (vezi Caseta 17.1), dar cea mai utilizată este ecuația MDRD, care este acum standardul acceptat pentru evaluarea RFG estimată (eGFR). Deși eGFR are mai multe limitări (caseta 17.2), raportarea sa de rutină de către laboratoare a sporit recunoașterea leziunilor renale moderate și a încurajat aplicarea timpurie a terapiilor de protecție (caseta 17.3).

O evaluare potențial mai precisă a RFG poate fi obținută prin colectarea unei probe de urină de 24 de ore și prin corelarea nivelurilor de creatinine serice cu excreția urinară a creatininei (vezi Caseta 17.1).

Analiza urinei

Screeningul pentru prezența sângelui, proteinelor, glucozei, cetonelor, nitraților și leucocitelor și pentru a evalua pH-ul și osmolalitatea urinei poate fi realizată prin testarea cu rijă (p. 474). Microscopia urinei (p. 463) sau citometria în flux pot detecta eritrocitele, care indică sângerări din tractul urogenital (oriunde de la rinichi până la vârful penisului); eritrocite dismorfe, care sugerează prezența nefritei; gipsuri de celule roșii, care indică boala glomerulară; și cristale, care pot fi observate la pacienții cu boală de calcul renal. Trebuie remarcat faptul că cristalele de oxalat și urat de calciu pot fi găsite uneori în urina normală care a fost lăsată să stea, datorită formării cristalelor ex vivo. Prezența leucocitelor și a bacteriilor în urină indică infecția tractului renal. Gipsurile de celule albe sugerează puternic pielonefrită. pH-ul urinei poate oferi informații de diagnostic în evaluarea acidozei tubulare renale (p. 446). Recoltarea urinei pe o perioadă de 24 de ore poate fi efectuată pentru a măsura excreția de substanțe dizolvate, cum ar fi calciu, oxalat și urat, la pacienții cu boală renală recurentă (p. 507). Proteinuria poate fi măsurată și pe recolte de 24 de ore, dar acum este de obicei cuantificată prin raportul proteină/creatinină pe probele de urină.

Alte teste dinamice ale funcției tubulare, inclusiv capacitatea de concentrare (p. 794), capacitatea de a excreta o încărcătură de apă (p. 438) și capacitatea de a excreta acid (p. 426) și calculul excreției fracționate de calciu, fosfat sau sodiu, sunt valoroase în anumite circumstanțe. Excreția fracționată a acestor ioni poate fi calculată prin formula generală: (concentrația urinară de analit x creatinina serică) / (concentrația serica de analit x creatinina urinară). De exemplu, hipercalcemia benignă familială se caracterizează printr-o excreție fracțională foarte scăzută de calciu (p. 770), iar rahitismul hipofosfatemic (p. 1128) printr-o excreție fracțională crescută de fosfat. Calculul excreției fracționate de sodiu (FENa) poate ajuta la diferențierea epuizării volumului, atunci când tubulii conservă avid sodiul (FENa de obicei $< 1,0$), de necroza tubulară acută, când tubulii sunt deteriorați și sunt mai puțin capabili să conserve sodiul (FENa de obicei $> 1,0$).

Analize de sânge

Hematologie

O anemie normocromă normocitară este frecventă în CKD și se datorează în parte deficienței eritropoietinei și suprimării măduvei osoase secundare toxinelor reținute în CKD. Alte cauze ale anemiei includ deficitul de fier din sângerarea tractului urinar și anemia hemolitică secundară unor tulburări cum ar fi sindromul hemolitic uremic (SHU) și purpura trombotică trombocitopenică (TTP). Pot fi observate și alte anomalii care reflectă procesele bolii subiacente, cum ar fi neutrofilia și rata crescută de sedimentare a eritrocitelor (VSH) în vasculită sau sepsis; limfopenie și VSH crescut în lupusul eritematos sistemic (LES); și celule roșii fragmentate în HUS și TTP.

Biochimie

Anomaliile biochimiei de rutină sunt frecvente în bolile renale. Nivelurile serice ale creatininei pot fi crescute, reflectând reducerea RFG (vezi mai sus), deși valorile creatininei serice pot rămâne în intervalul de referință la pacienții cu masă musculară redusă, chiar și

atunci când RFG a scăzut cu mai mult de 50%. Nivelurile serice de uree sunt adesea crescute în boala renală, dar acest analit are o valoare limitată ca măsură a RFG, deoarece nivelurile cresc odată cu aportul de proteine, în urma hemoragiei gastrointestinale și în stări catabolice. În schimb, nivelurile de uree pot fi reduse la pacienții cu insuficiență hepatică sau anorexie și la pacienții malnutriți, independent de modificările funcției renale. Calciul seric tinde să fie redus și fosfatul crescut în CKD, în asociere cu niveluri ridicate de hormon paratiroidian (PTH) cauzate de producția redusă de 1,25(OH)2D de către rinichi (hiperparatiroidism secundar). La unii pacienți, aceasta poate fi însoțită de niveluri crescute ale fosfatazei alcaline serice, care indică osteodistrofia renală. Pot fi observate și alte anomalii biochimice care reflectă procesele bolii subiacente, cum ar fi nivelurile crescute de glucoză și HbA1c în diabetul zaharat (p. 807) și niveluri crescute de proteină C-reactivă (CRP) în sepsis și vasculită.

Imunologie

La pacienții cu boală renală secundară LES pot fi detectați anticorpi antinucleari, anticorpi la antigeni nucleari extractibili și anticorpi anti-ADN dublu catenar (p. 1109). Anticorpii citoplasmatici antineutrofili (ANCA) pot fi detectați la pacienții cu glomerulonefrită secundară vasculitei sistemice (p. 1115), la fel ca anticorpii împotriva GBM la pacienții cu sindrom Goodpasture (p. 497) și niveluri scăzute de complement în LES, vasculită sistemică și HUS.

Imagistica

Ultrasunete

Ecografia renală este o tehnică neinvazivă valoroasă, care este indicată pentru a evalua dimensiunea renală și pentru a investiga pacienții care sunt suspectați de obstrucție a tractului urinar (Fig. 17.3) sau tumori renale, chisturi sau calculi. Este adesea singura metodă necesară pentru imagistica renală și are avantajul de a evidenția alte patologii abdominale, pelvine și retroperitoneale. Ecografia poate fi, de asemenea, utilizată pentru a furniza imagini ale glandei prostatei și ale vezicii urinare și pentru a estima completitatea golirii la pacienții cu suspiciune de obstrucție a ieșirii vezicii urinare. Ecografia poate arăta o densitate crescută a cortexului renal cu pierderea distincției dintre cortex și medular, ceea ce este caracteristic CKD. Doppler

Umplut cu lichid

renală normală

Renal

cortexul

O

Hilum: calice și

sistem de colectare,

grăsime, vase de sânge

® cys\

cortexul

rărit

0

cortexul

Hilum

Calice dilatat

Fig. 17.3 Ecografia renală. [A] Rinichi normal. Cortexul normal este mai puțin eco-dens (mai negru) decât ficatul adiacent. [B] Un chist simplu ocupă polul superior al unui rinichi altfel normal.]C] Pelvisul renal și calicele sunt dilatate de o obstrucție cronică a fluxului urinar. Subțirea și densitatea crescută a cortexului renal rămas indică modificări cronice.

imagistica poate fi utilizată pentru a studia fluxul sanguin în vasele extrarenale și intrarenale mai mari și poate evalua indicele de rezistivitate, care este raportul dintre viteza

maximă sistolica și diastolică. Aceasta este influențată de rezistența la curgere prin arterele intrarenale mici și poate fi crescută în diferite boli, inclusiv glomerulonefrita acută și respingerea unui transplant renal. Vitezele de vârf mari pot apărea și în stenoza severă a arterei renale. Cu toate acestea, ecografia renală este dependentă de operator, imaginile stocate transmit doar o fracțiune din informațiile dinamice obținute în timpul investigației, iar rezultatele sunt adesea mai puțin clare la pacienții obezi.

Tomografia computerizată

Urografia tomografică computerizată (CTU) este utilizată pentru a evalua chisturile și leziunile în masă ale rinichilor sau defectele de umplere din cadrul sistemelor colectoare. De obicei implică o scanare inițială fără mediu de contrast și scanări ulterioare după injectarea de contrast pentru a obține o imagine nefrogramă și imagini în timpul fazelor excretorii. Această tehnică oferă mai multe informații decât urografia intravenoasă (IVU), dar implică o doză de radiații substanțial mai mare. Îmbunătățirea contrastului este deosebit de utilă pentru caracterizarea leziunilor de masă din rinichi și diferențierea leziunilor benigne de cele maligne (vezi Fig. 17.32A, p. 516). Tomografia computerizată fără contrast (CT) oferă o definiție clară a anatomiei retroperitoneale indiferent de obezitate și este superioară ecografiei în acest sens. CT fără contrast al rinichilor, ureterelor și vezicii urinare (CTKUB) este metoda de alegere pentru demonstrarea pietrelor în rinichi sau ureter.

Tomografie computerizată și angiografie

Această tehnică (CT-angiografie) presupune efectuarea tomografiei computerizate, în urma unei injecții intravenoase de substanță de contrast, pentru a obține imagini ale vascularizației renale. Produce imagini de înaltă calitate ale principalelor vase renale și este de valoare la pacienții care au suferit traumatisme renale și cei cu hemoragie la nivelul tractului renal, precum și în investigarea stenozei arterei renale. Alte structuri vasculare, cum ar fi angiomiolipoamele și anevrismele, pot fi de asemenea detectate. Dezavantajele includ faptul că doze relativ mari de contrast

Nefrotoxicitate de contrast

• Deteriorarea acută a funcției renale, uneori amenințătoare de viață, care începe < 48 ore după administrarea de substanțe de contrast radiografice IV

Factori de risc

Insuficiență renală preexistentă

Utilizarea mediului de contrast ionic cu osmolalitate ridicată și dozare repetitivă în perioade scurte de timp

Diabet zaharat

Mielom

Prevenirea

Asigurați hidratare cu fluide orale libere plus soluție salină izotonică IV 500 ml, apoi 250 ml/h în timpul procedurii

Evitați medicamentele nefrotoxice; renunțați la medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Omiteți metformina timp de 48 de ore după procedură, în cazul în care apare insuficiență renală

W-acetilcisteina poate oferi o anumită protecție, dar datele sunt conflictuale

Dacă riscurile sunt mari, luați în considerare metode alternative de imagistică

Ateroembolismul colesterolului

Urmează de obicei zile până la săptămâni după investigații sau intervenții intra-arteriale (p. 496)

Fibroza sclerozantă nefrogenă după agenți de contrast RMN

Scleroza cronică progresivă a pielii, țesuturilor profunde și a altor organe, asociată cu agenți de contrast pe bază de gadoliniu

Raportat numai la pacienții cu insuficiență renală, de obicei aflați pe dializă sau cu RFG < 15 mL/min/1,73 m2, dar se recomandă prudență la pacienții cu RFG < 30 mL/min/1,73 m2

sunt necesare medii care pot provoca disfuncție renală și că doza de radiații este semnificativă (Caseta 17.4).

Imagistica prin rezonanță magnetică

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) oferă o rezoluție excelentă și oferă o bună distincție între diferitele tipuri de țesut (vezi Fig. 17.26, p. 506). Este foarte util pentru stadializarea locală a cancerului de prostată, vezică urinară și penis. Angiografia prin rezonanță magnetică (MRA) oferă o alternativă la angiografia CT pentru imagistica vaselor renale

dar implică administrarea de substanțe de contrast pe bază de gadoliniu, care poate prezenta riscuri pentru pacienții cu insuficiență renală (vezi Caseta 17.4). În timp ce MRA oferă imagini bune ale vaselor renale principale, stenoza arterelor ramificate mici poate fi omisă.

Arteriografia renală

Arteriografia renală implică efectuarea de raze X în urma unei injectări de mediu de contrast direct în artera renală. Indicația principală este investigarea stenozei arterei renale (p. 494) sau a hemoragiei. Angiografia renală poate fi adesea combinată cu dilatarea balonului terapeutic sau stentarea arterei renale și poate fi utilizată pentru a oclude vasele hemoragice și fistulele arteriovenoase prin inserarea de fire subțiri de platină (coiluri). Acestea se încurcă în interiorul vasului și promovează tromboza, asigurând astfel hemostaza.

Urografia intravenoasă

Urografia intravenoasă (IVU) implică efectuarea de radiografii simple în serie imediat înainte și după o injecție intravenoasă de substanță de contrast. În mare parte, a fost înlocuită cu ultrasunete, CTKUB și CTU pentru majoritatea scopurilor imagistice renale, dar rămâne o metodă utilă de vizualizare a papilelor renale, calculilor și afecțiunilor maligne uroteliale (Fig. 17.4). Razele X inițiale pot arăta contururile renale (dacă grăsimea perinefrică și umbrele de gaz intestinal permit), precum și calculi radio-opaci și calcificări în tractul renal. Filmele timpurii luate la 1 minut după injectare pot fi utilizate pentru a evalua perfuzia renală, în timp ce filmele din momentele ulterioare oferă imagini ale sistemului colector, ale ureterelor și ale vezicii urinare. Dezavantajele acestei tehnici sunt necesitatea unei injecții, dependența de funcția renală adecvată și expunerea la iradiere și mediu de contrast (vezi Caseta 17.4).

Pielografie

Pielografia implică injectarea directă de mediu de contrast în sistemul de colectare de sus sau de jos. Oferă cele mai bune vederi ale sistemului colector și ale tractului superior și uneori este folosit pentru a identifica cauza obstrucției tractului urinar (p. 472). Pielografia antegradă necesită introducerea unui ac fin în sistemul pelvicaliceal sub control ecografic sau radiografic. Această abordare este mult mai dificilă și mai periculoasă într-un rinichi neobstrucționat. In prezenta lui

Fig. 17.5 Pielografie retrogradă. Cele mai bune vederi ale sistemului normal de colectare sunt prezentate prin pielografie. Un cateter a fost introdus în pelvisul renal stâng la cistoscopie. Calicele asemănătoare anemonei sunt cu muchii ascuțite și normale.

obstrucție, se poate stabili drenajul nefrostomiei percutanate și adesea stenturile pot fi trecute prin orice obstrucție. Pielografia retrogradă poate fi efectuată prin introducerea de catetere în orificiile ureterelor la cistoscopie (Fig. 17.5).

Studii cu radionuclizi

Acestea sunt studii funcționale care necesită injectarea de radiofarmaceutice care emit raze gamma care sunt preluate și excretate de rinichi, proces care poate fi monitorizat de o cameră gamma externă.

Studiile dinamice ale radionucleotidelor sunt efectuate cu mercaptoacetiltriglicină marcată cu tehnețiu (99mTc-MAG3), care este filtrată de glomerul și excretată în urină. Imagistica după injectarea cu 99mTc-MAG3 poate oferi informații valoroase despre perfuzia fiecărui rinichi, dar nu este o metodă de încredere pentru identificarea stenozei arterei renale. La pacienții cu obstrucție semnificativă a tractului de ieșire, 99mTc-MAG3

persistă în pelvisul renal și un diuretic de ansă nu reușește să-și accelereze dispariția. Acest lucru poate fi util pentru a determina semnificația funcțională a unui sistem de colectare „baggy" sau obstrucționat în mod echivoc, fără a efectua pielografie.

Măsurătorile formale ale RFG pot fi făcute prin studii cu radionuclizi după injectarea acidului dietilentriamin pentacetic (99mTc-DPTA).

Studiile radionucleotidelor statice sunt efectuate cu acid dimercaptosuccinic marcat cu tehnețiu (99mTc-DMSA), care este preluat de celulele tubulare proximale. În urma injectării intravenoase, se obțin imagini ale cortexului renal care arată forma, mărimea și funcția relativă a fiecărui rinichi (Fig. 17.6). Aceasta este o metodă sensibilă pentru demonstrarea cicatricilor corticale în nefropatia de reflux și o modalitate de evaluare a funcției individuale a fiecărui rinichi.

Scanarea osoasă cu radionuclizi după injectarea de difosfonat de metilen (99mTc-MDP) este indicată pentru a evalua prezența și extinderea metastazelor osoase la bărbații cu cancer de prostată avansat (p. 517).

Biopsie renală

Biopsia renală este utilizată pentru a stabili natura și amploarea bolii renale pentru a evalua prognosticul și necesitatea tratamentului (Caseta 17.5). Procedura se efectuează transcutanat cu ghidaj cu ultrasunete sau radiografie cu contrast pentru a asigura plasarea precisă a acului într-un pol renal. Pot fi necesare microscopia ușoară, microscopia electronică și evaluarea imunohistologică a probei.

PREZENTAREA PROBLEME ÎN BOLI RENALE ŞI URINARE

disurie

Disuria se referă la urinare dureroasă, adesea descrisă ca arsură, opărire sau usturime, și însoțită de obicei de durere suprapubiană. Este adesea asociat cu

Contraindicații

Coagulare dereglată sau trombocitopenie. Aspirina și alți agenți antiplachetari cresc riscul de sângerare

Hipertensiune arterială necontrolată

Rinichii < 60% dimensiunea prezisă

Rinichi solitar* (cu excepția transplanturilor)

Complicații

Durere, de obicei ușoară

Sângerare în urină, de obicei minoră, dar poate produce colici de cheag și obstrucție

Sângerări în jurul rinichilor, uneori masive și care necesită angiografie cu intervenție sau intervenție chirurgicală

Fistulă arteriovenoasă, rar semnificativă clinic

„Contraindicație relativă.

frecvența micțiunii și senzația de golire incompletă a vezicii urinare. De departe, cea mai frecventă cauză este infecția tractului urinar, așa cum este descrisă la pagina 511. Alte diagnostice care trebuie luate în considerare la pacienții cu disurie includ infecțiile cu transmitere sexuală (p. 411) și pietrele vezicii urinare (p. 507).

Dureri de lombare

Durerile de lombare sunt adesea cauzate de boli musculo-scheletice, dar pot fi o manifestare a bolii tractului renal; în ultimul caz, poate apărea din calculi renali, litiază ureterală, tumori renale, pielonefrită acută și obstrucție a tractului urinar. Durerea acută a lombii care iradiază anterior și adesea spre inghinal este denumită colică renală. Atunci când este combinată cu hematurie, aceasta este tipică pentru obstrucția ureterală din cauza calculilor (p. 507). Când durerea de lombi este precipitată de un aport mare de lichide (criza Dietl), obstrucția tractului urinar superior cauzată de o anomalie congenitală a joncțiunii pelviureterelor (PUJ, p. 510) este adesea responsabilă.

Oliguria/anuria

Oliguria este definită ca fiind prezentă atunci când se eliberează mai puțin de 300 ml de urină pe zi, în timp ce anuria se consideră că există atunci când se eliberează mai puțin de 50 ml de urină pe zi.

Volumul de urină produs reprezintă un echilibru între cantitatea de lichid care este filtrată la nivelul glomerulului și cea reabsorbită de tubii renali. Când RFG este scăzut, volumele de urină pot fi totuși normale dacă reabsorbția tubulară este, de asemenea, redusă; prin

urmare doar volumul urinei este un indicator slab al bolii renale. Oliguria și anuria pot fi cauzate de o reducere a producției de urină, ca în leziunea renală acută prerenală, când RFG este redusă, dar mecanismele homeostatice tubulare cresc

reabsorbție pentru a conserva sare și apă. O încărcare mare de soluți sau o disfuncție tubulară asociată poate, totuși, să producă volume normale sau mari de urină în astfel de cazuri până când afectarea prerenală devine severă și RFG este redus semnificativ, așa cum se întâmplă în cetoacidoza diabetică cu glicozurie marcată. Volumul de urină este variabil în leziunea renală acută datorată bolii renale intrinseci, dar o scădere rapidă a volumului de urină poate fi observată la pacienții cu infarct renal bilateral, la cei cu un singur rinichi funcțional și la cei cu glomerulonefrită rapid progresivă.

Obstrucția tractului renal poate produce, de asemenea, oligurie și anurie, dar pentru a face acest lucru, obstrucția trebuie să fie completă și să apară distal de colul vezicii urinare, să fie bilaterală sau să fie unilaterală pe partea unui singur rinichi funcțional. Dacă o obstrucție nu este eliberată, presiunea va fi transmisă înapoi la nefroni, provocând scăderea RFG.

Pacienții cu oligurie și anurie trebuie evaluați clinic pentru a căuta dovezi de hipotensiune arterială sau depleție de volum; de mărire a vezicii urinare; şi de fimoză sau stenoză meatală.

Prezența durerii care este exacerbată de o încărcătură de lichid sugerează o obstrucție acută a tractului renal, iar caracteristicile acesteia pot fi utile pentru a ajunge la un diagnostic. Obstrucția la nivelul gâtului vezicii urinare este asociată cu disconfort abdominal pe linia mediană inferioară din cauza dilatației vezicii urinare, în timp ce obstrucția ureterală se prezintă în mod obișnuit ca durere de lombi care iradiază în zona inghinală. Obstrucțiile la nivelul pelvisului renal se pot prezenta ca durere de flanc. Obstrucția cronică produce rareori durere, dar poate da naștere la o durere surdă. Obstrucția ureterală unilaterală poate să nu conducă la nicio reducere vizibilă a producției de urină, în timp ce obstrucția ureterală bilaterală va duce la oligurie sau anurie. Stricturile uretrale trebuie luate în considerare ca o posibilă cauză, în special la pacienții cu antecedente de instrumentare a tractului renal. De asemenea, trebuie luate în considerare valvele uretrale, în special la populația pediatrică.

Prezența măririi vezicii urinare la un bărbat de vârstă mijlocie sau în vârstă sugerează mărirea benignă sau malignă a glandei prostatei ca o cauză potențială a oliguriei sau anuriei (pag. 515 și 517). Este important de remarcat faptul că aproximativ 50% din cazurile de retenție urinară acută sunt observate după anestezie generală, în special la pacienții cu mărire preexistentă a prostatei. Obstrucția parțială poate fi asociată cu un volum normal sau chiar mare de urină din cauza leziunii tubulare cronice, care determină pierderea capacității de concentrare tubulară. Această leziune tubulară cronică poate produce și o acidoză tubulară renală de tip 1 (p. 446). În timp, chiar și obstrucția parțială poate provoca atrofie tubulară și insuficiență renală ireversibilă.

Toți pacienții cu oligurie sau anurie ar trebui să li se verifice de rutină biochimie și hematologie. Cateterizarea trebuie efectuată astfel încât volumele de urină să poată fi monitorizate cu acuratețe și urina analizată pentru evidențierea proteinuriei și a celulelor roșii, care pot fi găsite la pacienții cu glomerulonefrită și boli sistemice, cum ar fi vasculita sau LES. Hematuria izolată poate indica o uropatie obstructivă secundară calculilor urinari (p. 507) sau tumorilor care afectează tractul renal. Dacă oliguria persistă fără nicio altă explicație clară, trebuie efectuată imediat o examinare cu ultrasunete pentru a căuta dovezi de obstrucție. Rareori, totuși, tractul urinar poate să nu fie deosebit de dilatat la pacienții cu leziuni renale acute din cauza obstrucției din cauza lipsei producției de urină.

Managementul oliguriei și anuriei ar trebui să fie îndreptat către cauza de bază. În timp ce ameliorarea obstrucției este de obicei însoțită de o revenire rapidă a funcției renale, funcția tubulară poate fi afectată, ducând la poliurie și eșecul de a conserva electroliții.

poliurie

Poliuria este definită ca un volum de urină mai mare de 3 l/zi. Diferite afecțiuni subiacente, atât renale, cât și extrarenale, pot fi responsabile, după cum se subliniază în Caseta 17.6.

Investigarea poliuriei include măsurarea ureei, creatininei și electroliților, glucozei, calciului și albuminei. O colectare a urinei de 24 de ore poate fi utilă pentru a confirma severitatea poliuriei și prezența poliuriei nocturne. Investigarea și gestionarea suspectului de diabet insipid sunt descrise la pagina 794.

Cauzele poliuriei

Aportul excesiv de lichide

Hiperglicemie

Diabet insipid cranian

Diabetul insipid nefrogen

Litiu

Diuretice

Nefrită interstițială

Hipokaliemie

Hipercalcemie

Nocturie

Nicturia este definită ca trezirea noaptea pentru a evacua urina. Poate fi o consecință a poliuriei, dar poate rezulta și din consumul crescut de lichide sau utilizarea de diuretice seara târziu. Nicturia apare și în CKD și în mărirea prostatei atunci când este asociată cu flux

slab, ezitare, golire incompletă a vezicii urinare, dribling terminal și frecvență urinară din cauza obstrucției parțiale a uretrei (p. 515). Nicturia poate apărea și în tulburările de somn fără anomalii funcționale ale tractului urinar.

Frecvență

Frecvența descrie micțiunea mai des decât așteptările pacientului. Poate fi o consecință a poliuriei, când volumul de urină este normal sau mare, dar se întâlnește și la pacienții cu disurie și boli de prostată, când volumul de urină este scăzut.

Incontinență urinară

Incontinența urinară este definită ca orice scurgere involuntară de urină. Poate apărea la pacienții cu tract urinar normal, ca rezultat al demenței sau al mobilității reduse, sau temporar în timpul unei boli acute sau al spitalizării,

Incontinenta la batranete

Prevalență: incontinența urinară afectează 15% dintre femei și 10% dintre bărbați cu vârsta peste 65 de ani.

Cauza: incontinența poate fi tranzitorie și se datorează unei stări de confuzie acută, infecții urinare, medicamente (cum ar fi diuretice), impactare fecală sau mobilitate restrânsă și acestea trebuie tratate înainte de a începe investigații specifice ulterioare.

Supraactivitatea detrusorului: incontinența stabilită la bătrânețe se datorează cel mai frecvent supraactivității detrusorului, care poate fi cauzată de afectarea centrilor inhibitori centrali sau de anomalii locale ale mușchilor detrusor.

Cateterizare: dexteritatea manuală slabă sau tulburările cognitive pot necesita ajutorul unui îngrijitor pentru a ajuta la cateterizarea intermitentă.

în special la persoanele în vârstă (Caseta 17.7). Diureticele, alcoolul și cofeina pot agrava incontinența.

Fiziopatologia

Pe măsură ce urina se acumulează în vezică în timpul fazei de stocare, tonusul sfincterului crește treptat, dar nu există modificări semnificative ale presiunii vezicale, ale presiunii detrusorului sau ale presiunii intraabdominale. În timpul mictionării, presiunea intravezicală crește, datorită contracției detrusorului, iar sfincterul se relaxează, permițând urinei să curgă din vezică până când este golită. Tulburările clinice asociate cu incontinența sunt legate de diferite anomalii din acest ciclu și acestea sunt discutate mai detaliat mai jos.

Incontinență de efort

Acest lucru se întâmplă deoarece presiunea pasivă a vezicii urinare depășește presiunea uretrală, fie datorită suportului slab al planșeului pelvin, fie unui sfincter uretral slab. Cel mai adesea, există un element din ambele. Incontinența de efort este foarte frecventă la femei și este observată cel mai frecvent după naștere. Este rar la bărbați și de obicei urmează o intervenție chirurgicală la prostată. Prezentarea este cu incontinență în timpul tusei, strănutului sau efortului. La femei, inspecția perineală poate evidenția scurgeri de urină atunci când pacientul tusește.

Incontinență de urgență

Acest lucru apare de obicei din cauza hiperactivității detrusorului, care produce o presiune crescută a vezicii urinare care depășește sfincterul uretral. Urgența cu sau fără incontinență poate fi determinată și de o vezică hipersensibilă rezultată din infecția tractului urinar sau de o piatră vezică. Hiperactivitatea detrusorului este de obicei idiopatică, altele decât la pacienții cu afecțiuni neurologice precum spina bifida sau scleroza multiplă, caz în care este neurogenă (p. 1174). Incidența incontinenței de urgență crește odată cu vârsta, apărând la 10-15% din populația în vârstă de peste 65 de ani și în jur de 50% dintre pacienții care necesită îngrijire la azilul de bătrâni. De asemenea, este observată la bărbații cu obstrucție a tractului urinar inferior și cel mai adesea remite după ce obstrucția este ameliorată.

Incontinență continuă

Acest lucru sugerează o fistulă, de obicei între vezică și vagin (vezicovaginal) sau ureter și vagin (ureterovaginal). Este cel mai frecvent în urma intervențiilor chirurgicale ginecologice, dar este observată și la pacienții cu malignitate ginecologică sau post-radioterapie. În părțile lumii în care serviciile obstetricale sunt rare, travaliul obstrucționat prelungit poate fi o cauză comună a fistulelor vezicovaginale. Incontinenta continua poate fi observata si la sugarii cu uretere ectopice congenitale. Ocazional, incontinența de efort este atât de gravă încât pacientul curge continuu.

Incontinență de preaplin

Acest lucru apare atunci când vezica urinară devine cronic supradistensată și poate fi asociată cu leziuni renale acute (retenție urinară cronică de înaltă presiune). Se observă cel mai frecvent la bărbații cu mărire benignă a prostatei sau obstrucție a gâtului vezicii urinare (p. 514), dar poate apărea la oricare sex ca urmare a insuficienței mușchiului detrusor (vezica atonică). Acesta din urmă poate fi idiopatic, dar mai frecvent este rezultatul unei leziuni a nervilor pelvieni, fie din cauza unei intervenții chirurgicale (de obicei, histerectomie sau excizie rectală), traumatisme sau infecții, fie din comprimarea caudei equina prin prolaps de disc, traumatism sau tumoră. Incontinența datorată măririi prostatei poate fi privită ca un tip de incontinență excesivă.

Dribling post-mictionare

Acest lucru este foarte frecvent la bărbați, chiar și la cei relativ tineri. Se datorează unei cantități mici de urină care rămâne prinsă în cotul U al uretrei bulbare, care se scurge atunci

când pacientul se mișcă. Este mai pronunțată dacă este asociată cu un diverticul uretral sau strictura uretrale. Poate apărea la femeile cu diverticul uretral și poate imita incontinența de efort.

Evaluare clinică

Pacienții trebuie încurajați să țină un jurnal de micționare, inclusiv volumul micționat măsurat, frecvența micției, factorii precipitanți și caracteristicile asociate, cum ar fi urgența, deoarece aceasta poate avea valoare diagnostică. Pacientul trebuie evaluat pentru dovezi de afectare cognitivă și mobilitate. Ar trebui efectuată o evaluare neurologică pentru a detecta tulburări precum scleroza multiplă care pot afecta alimentarea nervoasă a vezicii urinare, iar coloana lombară trebuie inspectată pentru caracteristicile spinei bifida oculta. Trebuie evaluate senzația perineală și tonusul sfincterului anal. Examenul rectal este necesar pentru a evalua prostata la bărbați și pentru a exclude impactul fecal ca cauză a incontinenței. Examenul genital trebuie efectuat pentru a identifica fimoza și parafimoza la bărbați, iar atrofia mucoasei vaginale, cistocelul sau rectocelul la femei.

Investigatii

Analiza urinei și cultura trebuie efectuate la toți pacienții. Examinarea cu ultrasunete poate fi utilă în identificarea pacienților cu incontinență excesivă care au o golire incompletă a vezicii urinare, deoarece pot evidenția o cantitate semnificativă de lichid în vezică (> 100 ml) după micțiune. Debitul de urină și evaluarea urodinamică completă prin cistometrografie pot fi necesare pentru a diagnostica tipul de incontinență și sunt indicate în cazuri selectate când diagnosticul este neclar din motive clinice. O IVU trebuie efectuată la pacienții cu incontinență continuă care sunt suspectați că au a

fistula. Imagistica cu RMN este indicată atunci când se suspectează un diverticul uretral.

management

Femeile cu incontinență de efort răspund bine la fizioterapie. Pilonul de bază al tratamentului pentru incontinența de urgență este reeducarea vezicii urinare, care implică învățarea pacienților să rețină voluntar mai multă urină în vezică, asistată de medicamente anticolinergice. Operația poate fi necesară la pacienții care au incontinență severă în timpul zilei, în ciuda tratamentului conservator. Tratamentul incontinenței secundare formării fistulei este chirurgical. Pacienții cu incontinență excesivă din cauza obstrucției vezicii urinare trebuie tratați chirurgical sau cu cateterism pe termen lung (intermitent sau continuu). Incontinența secundară bolilor neurologice poate fi tratată prin autocateterizare intermitentă.

Disfuncția erectilă

Cauzele insuficienței erectile sunt prezentate în Caseta 17.8. Cauzele vasculare, neuropatice și psihologice sunt cele mai frecvente. Cu excepția diabetului zaharat, cauzele endocrine sunt relativ mai puțin frecvente și se caracterizează prin pierderea libidoului, precum și prin disfuncție erectilă. Disfuncția erectilă și scăderea libidoului apar la peste 50% dintre bărbații cu BRC avansată sau dializați. Disfuncția erectilă este o problemă semnificativ subdiagnosticată. Este important să discutăm despre problemele sincer cu pacientul și să stabilim dacă există caracteristici asociate cu hipogonadism (p. 760) și dacă erecțiile apar în orice alt moment. Dacă pacientul are erecții la trezire, cauzele vasculare și neuropatice sunt mult mai puțin probabile și trebuie suspectată o cauză psihologică.

Investigatii

Trebuie luat sânge pentru glucoză, prolactină, testosteron, hormon luteinizant (LH) și hormon foliculostimulant (FSH). O serie de teste suplimentare sunt disponibile, dar sunt rareori utilizate, deoarece de obicei nu influențează managementul. Acestea includ monitorizarea nocturnă a tumescenței (folosind un pletismograf plasat în jurul axului penisului peste noapte) pentru a stabili dacă alimentarea cu sânge și funcția nervoasă sunt suficiente pentru a permite erecțiile să apară în timpul somnului; injectarea intracavernosă a prostaglandinei E1 pentru a testa adecvarea alimentării cu sânge; angiografia arterei pudendale interne; și teste ale conducerii nervoase senzitive autonome și periferice.

Cauzele disfuncției erectile Cu scăderea libidoului

Hipogonadism

Depresie

Cu libidoul intact

management

Terapia de primă linie este de obicei cu inhibitori orali de fosfodiesteraza de tip 5, cum ar fi sildenafilul, care ridică nivelurile de guanozin monofosfat ciclic (cGMP) în celulele musculare netede vasculare ale corpului cavernos, provocând vasodilatație și erecție penisului. Administrarea concomitentă a acestor medicamente cu donatori de oxid nitric, cum ar fi trinitratul de glicerol, este contraindicată din cauza riscului de hipotensiune arterială severă. Alte tratamente pentru impotenta includ injectarea intracavernosa autoadministrata sau administrarea uretral de prostaglandina E1; dispozitive de vacuum care realizează o erecție care este menținută de un garou în jurul bazei penisului; și implanturi protetice, fie dintr-o tijă fixă, fie dintr-un rezervor gonflabil. Psihoterapia care implică pacientul și partenerul sexual poate fi utilă pentru problemele psihologice. Disfuncția erectilă asociată cu neuropatia periferică și bolile vasculare este dificil de tratat.

Dacă se detectează hipogonadism, acesta trebuie gestionat așa cum este descris la pagina 760.

hematurie

Persoanele sănătoase pot avea ocazional globule roșii în urină (până la 12 500 celule/ml), dar prezența hematuriei macroscopice (vizibilă cu ochiul liber) sau a hematuriei nevizibile la testarea cu rijeta (15 000-20 000 celule/ml sau mai mult) indică din anumite zone ale tractului urinar (fig. 17.7) și necesită o evaluare suplimentară. În primul rând, este important să se confirme prezența celulelor sanguine în urină prin microscopie (p. 463), deoarece testele cu joja pot fi pozitive și în prezența hemoglobinei libere sau a mioglobinei. Microscopia nu numai că confirmă diagnosticul, dar poate fi de asemenea utilă în stabilirea cauzei sângerării (Caseta 17.9). Alte cauze ale urinei roșii sau închise la culoare pot fi uneori confundate cu hematuria, dar produc teste negative cu tije și microscopie (Caseta 17.10). Testele pozitive pot apărea și în timpul menstruației, infecției sau exercițiilor fizice intense. Ancheta

17.10 Urină întunecată cu doză negativă

de hematurie este întotdeauna necesară, deoarece chiar și hematuria nevizibilă poate fi cauzată de malignitate.

Sângerarea glomerulară este caracteristică proceselor inflamatorii, distructive sau degenerative care perturbă GBM și pot provoca hematurie microscopică sau macroscopică. În glomerulonefrită, pot fi prezente una sau mai multe alte caracteristici ale „sindromului nefritic” (caseta 17.11), dar sindromul complet este rar (p. 497). Alte cauze benigne includ boala subțire a membranei bazale (p. 502) și malformațiile vasculare.

Hematuria vizibilă este cel mai probabil să fie cauzată de o tumoră, care poate afecta orice parte a tractului urogenital (p. 515 și Caseta 17.12). Alte cauze comune ale hematuriei vizibile sunt infecția urinară și pietrele. Investigarea hematuriei (Fig. 17.8), indiferent dacă este vizibilă sau nevizibilă,

Sindromul nefritic 1

Hematurie (urină roșie sau maro)

Edem și retenție generalizată de lichide

Hipertensiune arterială

Oliguria

Sindromul nefrotic 2

Proteinurie evidentă: de obicei > 3,5 g/24 ore (urina poate fi spumoasă)

Hipoalbuminemie (< 30 g/L)

Edem și retenție generalizată de lichide

Poate să apară scăderea volumului intravascular cu hipotensiune arterială sau expansiune intravasculară cu hipertensiune arterială

1Forma completă este observată în mod clasic în glomerulonefrita postinfecțioasă, poate apărea în nefropatia acută IgA și apare ocazional în alte tipuri de glomerulonefrită. Prezența uneia sau mai multor caracteristici este comună pentru multe tipuri de boală glomerulară.

2 Se observă în mod clasic în tulburările glomerulare neinflamatorii și subacute inflamatorii/proliferative (vezi Fig. 17.21, p. 497).

■

EBM 17.12 Hematurie și malignitate urotelială

„Haematuria macroscopică are o valoare predictivă pozitivă de 83% pentru cancerul vezicii urinare și 22% pentru toate tumorile uroteliale, crescând la 41% la pacienții cu vârsta peste 40 de ani”.

Da

Analiza urinei, tensiunea arterială,
creatinina la fiecare 6 - 12 luni
Reevaluați dacă se schimbă ceva

Fig. 17.8 Investigarea hematuriei.

boala renală (p. 497) trebuie luată în considerare și poate fi indicată o biopsie renală. Acolo unde nu există caracteristici ale bolii renale semnificative, iar tumorile maligne și calculii renali au fost excluse, poate fi adecvat să se gestioneze pacientul prin observație cu revizuire periodică, deși ocazional acești indivizi dezvoltă o boală renală evidentă semnificativă în timpul urmăririi. Managementul hematuriei trebuie să fie îndreptat către cauza de bază.

Proteinurie și sindrom nefrotic

Evaluare clinică

Proteinuria este de obicei asimptomatică și este adesea detectată prin analiza de urină. Proteinuria tranzitorie poate sa apara dupa efort intens, in timpul febrei, in insuficienta cardiaca si la pacientii cu infectie urinara. Pacienții trebuie evaluați pentru prezența acestor afecțiuni și testarea urinei trebuie repetată odată ce potențialul declanșator a fost tratat sau rezolvat. Așa-numita proteinurie ortostatică poate apărea în absența bolii renale. Aceasta se întâmplă doar în timpul zilei, în asociere cu o postură verticală, iar prima probă de dimineață este negativă. De obicei, se excretă mai puțin de 1 g de proteină pe zi. Proteinuria ortostatică este considerată o afecțiune benignă care nu necesită tratament. Cantități mari de proteine fac urina spumă ușor și acest lucru poate fi observat de pacient. Cantități foarte mari pot provoca sindromul nefrotic, care se prezintă cu edem (Casutele 17.11 și 17.14). La adulți, aceasta afectează predominant membrele inferioare, dar se extinde la organele genitale și abdomenul inferior pe măsură ce devine mai gravă. Membrele superioare și fața pot fi mai afectate la trezire dimineața. La copii, ascita apare precoce, iar edemul este adesea observat doar pe față. Volumul sanguin poate fi normal, redus sau crescut. Retenția renală de sodiu este o caracteristică precoce și universală; mecanismele acesteia sunt prezentate în Figura 16.5 (p. 435).

Microalbuminuria se referă la excreția urinară a unor cantități mici de albumină. Prezența constantă a albuminei în urină este anormală și este importantă clinic în identificarea stadiilor foarte incipiente ale bolii glomerulare, așa cum se întâmplă în afecțiuni precum nefropatia diabetică (p. 830). Deoarece leziuni renale semnificative au avut deja loc înainte ca testele standard cu tije să devină pozitive, pacienții cu diabet zaharat ar trebui să fie testați în mod regulat pentru microalbuminurie. Microalbuminuria persistentă a fost, de asemenea, asociată cu un risc crescut de ateroscleroză și cardiovasculare

mortalitate dar nu a fost stabilită nici mecanismul proteinuriei, nici o explicație pentru această asociere.

Investigatii

Toți pacienții cu proteinurie persistentă ar trebui să aibă cantitatea de proteine cuantificată pentru a ghida investigațiile ulterioare (Fig. 17.9). Deoarece cuantificarea prin colectarea de urină pe 24 de ore este adesea inexactă, se preferă raportul proteină: creatinina (PCR) într-o probă de urină spot. Acest lucru ține cont de gradul variabil de diluție urinară și poate fi utilizat pentru a extrapola valori la 24 de ore (a se vedea caseta 17.13). Modificările PCR oferă, de asemenea, informații valoroase despre progresia bolii renale în CKD. Este posibil să se măsoare excreția de albumină pe 24 de ore sau raportul albumină: creatinina (ACR), dar acest lucru necesită un imunotest mai scump și este de obicei rezervat pentru

depistarea stadiilor incipiente ale nefropatiei diabetice (p. 830). Când se evaluează excreția de proteine prin analiza probelor de urină spot, se poate obține o consistență mai mare prin utilizarea primelor probe de urină de dimineață, dar acest lucru nu este esențial pentru utilizarea clinică de rutină.

Uneori este util să identificați tipul de proteină din urină. Proteinele cu greutate moleculară mică pot apărea în urină în cantități mai mari de 150 mg/zi. Acest lucru este de obicei evaluat prin măsurarea proteinelor specifice cu greutate moleculară mică, cum ar fi p2-microglobulina (greutate moleculară 12 kDa). Cantități mari de proteine mici în urină sugerează leziuni tubulare renale și sunt denumite proteinurie tubulară. Aceasta depășește rar 1,5-2 g/24 de ore (PCR maxim 150-200 mg/mmol). Când se excretă mai mult de 2 g de proteine pe zi, este probabilă o boală glomerulară și aceasta este o indicație pentru biopsia renală. Bolile care provoacă sindromul nefrotic afectează toate glomerulul (vezi Fig. 17.21, p. 497), fie direct, prin deteriorarea podocitelor, fie indirect, prin producerea de cicatrici sau prin depunerea de material exogen, cum ar fi amiloidul, în glomerul. O excepție notabilă este la copii, când proteinuria grea și sindromul nefrotic sunt cel mai frecvent cauzate de glomerulonefrita cu modificări minime. În acest caz, biopsia renală nu este de obicei necesară decât dacă pacientul nu răspunde la terapia cu corticosteroizi în doze mari.

Fig. 17.9 Investigarea proteinuriei. (ACR = raport albumină:creatinină; PCR = raport proteină:creatinină.)

Lanțurile ușoare de imunoglobuline libere (greutate moleculară 25 kDa) sunt filtrate liber la nivelul glomerulului și pot fi identificate ca „proteina Bence Jones" în probele de urină proaspătă. Proteina Bence Jones este slab identificată prin testele cu rijă și, prin urmare, sunt necesare metode specifice de imunodetecție. Acest lucru poate apărea în amiloidoza AL (p. 86) și în celulele B

tulburări, dar este deosebit de important ca marker pentru mielom (p. 1046).

management

Managementul proteinuriei ar trebui să fie îndreptat către cauza de bază. Aceasta poate implica terapia imunosupresoare în glomerulonefrită și managementul de susținere pentru sindromul nefrotic (Caseta 17.14).

Edem

Edemul este cauzat de o acumulare excesivă de lichid în spațiul interstițial. Din punct de vedere clinic, aceasta poate fi detectată prin persistența unei indentări în țesut ca urmare a presiunii asupra zonei afectate (edem cu gropi). Edemul fără pitting este tipic obstrucției

limfatice și poate apărea și ca rezultat al depunerii excesive a matricei în țesuturi - de exemplu, în hipotiroidie (p. 743) sau sclerodermie (p. 1112). Există diverse cauze posibile (caseta 17.15). Edemul cu gropi tinde să se acumuleze în glezne în timpul zilei și se ameliorează peste noapte pe măsură ce lichidul interstițial este reabsorbit. În țările dezvoltate, cele mai frecvente cauze de edem sunt problemele venoase locale și insuficiența cardiacă (p. 546), dar este important să se identifice alte cauze.

Evaluare clinică

Gleznele și părțile inferioare ale piciorului sunt de obicei afectate mai întâi, dar edemul poate fi limitat la sacru la pacienții aflați în pat. Odată cu creșterea severității, edemul se extinde pentru a afecta părțile superioare ale picioarelor, organele genitale și abdomenul. Ascita este frecventă și adesea o caracteristică anterioară la copii sau adulți tineri și în bolile hepatice. Efuziunile pleurale sunt frecvente și pot fi o caracteristică a oricărei cauze de edem generalizat. Edemul facial la trezire este frecvent. Caracteristicile volumului intravascular

Cauzele edemului

Creșterea totală a lichidului extracelular

Insuficiență cardiacă congestivă • Boală hepatică

Insuficiență renală

Presiune venoasă locală mare

Tromboză venoasă profundă sau • Sarcină

insuficiență venoasă • Tumora pelviană

Presiune oncotică plasmatică scăzută/albumină serică

Sindrom nefrotic • Malnutriție/malabsorbție

Insuficiență hepatică

Creșterea permeabilității capilare

Scurgerea proteinelor în interstițiu, reducând gradientul de presiune osmotică care atrage lichidul în limfatice și sânge

Infecție/inflamație

Sepsis sever

Blocante ale canalelor de calciu

Obstrucție limfatică

Infecție: filarioză, • Malignitate

limfogranulomul • Leziunea radiațiilor

venereum (p. 372 • Anomalii congenitale

și 424)depleția (tahicardie, hipotensiune posturală) poate apărea atunci când edemul se datorează scăderii presiunii oncotice sau creșterii permeabilității capilare. Dacă edemul este localizat - de exemplu, la o gleznă, dar nu la cealaltă, atunci trebuie suspectate tromboza venoasă, inflamația sau boala limfatică.

Investigatii

Cauza edemului este de obicei evidentă din istoricul și examinarea sistemului cardiovascular și a abdomenului. Trebuie luat sânge pentru măsurarea ureei și a electroliților și a albuminei serice, iar urina trebuie testată pentru proteine. Pot fi indicate imagini suplimentare ale ficatului, inimii sau rinichilor, pe baza anamnezei și a examenului clinic. Acolo unde ascita sau efuziunile pleurale apar izolat, aspirarea lichidului cu măsurarea proteinelor și a glucozei și microscopia pentru celule, va ajuta de obicei la clarificarea diagnosticului în diferențierea unui transudat (tipic edemului) de un exsudat (mai sugestiv pentru o patologie locală, p. 662).

management

Edemul ușor răspunde de obicei la o tiazidă sau la o doză mică de diuretic de ansă, cum ar fi furosemidul sau bumetanida. În sindromul nefrotic, insuficiența renală și insuficiența cardiacă severă, pot fi necesare doze foarte mari de diuretice, uneori în combinație, pentru a obține un echilibru negativ de sodiu și lichid. În cazurile rezistente, poate fi necesară limitarea aportului de sodiu și a aportului de lichide. Diureticele nu sunt utile în tratamentul edemului cauzat de obstrucția venoasă sau limfatică sau de creșterea permeabilității capilare. Cauzele specifice ale edemului, cum ar fi tromboza venoasă, trebuie tratate.

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială este o caracteristică foarte frecventă a bolii renale. În plus, prezența hipertensiunii arteriale identifică o populație cu risc de a dezvolta CKD și recomandările actuale sunt ca pacienții cu medicamente antihipertensive să li se verifice anual funcția renală. Controlul hipertensiunii arteriale este foarte important la pacienții cu insuficiență renală datorită relației sale strânse cu scăderea în continuare a funcției renale (p. 486) și din cauza riscului cardiovascular exagerat asociat cu CKD. Fiziopatologia și managementul sunt discutate la paginile 606-613.

LEZIUNEA RENALE ACUTĂ

Leziunea renală acută (IRA), denumită și insuficiență renală acută, descrie situația în care are loc o pierdere bruscă și adesea reversibilă a funcției renale, care se dezvoltă pe parcursul zilelor sau săptămânilor și este de obicei însoțită de o reducere a volumului de

urină. Aproximativ 7% dintre toți pacienții spitalizați și 20% dintre pacienții bolnavi acut dezvoltă semne de AKI. În AKI necomplicată, cum ar fi cea datorată hemoragiei sau medicamentelor, mortalitatea este scăzută, chiar și atunci când este necesară terapia de substituție renală. În AKI asociată cu infecție gravă și insuficiență multiplă de organe, mortalitatea este de 50-70% și rezultatul este de obicei determinat de severitatea tulburării de bază și de alte complicații, mai degrabă decât de insuficiența renală în sine.

| PRE-RENALĂ

Perfuzie afectată:

Insuficiență cardiacă

Sepsis

Pierderea de sânge

Deshidratare

Ocluzie vasculară

Glomerulonefrită Vasculită a vaselor mici Necroză tubulară acută

Droguri

Toxine

Hipotensiune prelungită

Nefrită interstițială

Droguri

Toxine

Boala inflamatorie

Infecţie

POST-RENALE

Calculii urinari Fibroza retroperitoneala Mărirea benignă a prostatei

Cancer de prostată

Cancer de col uterin

Strictura/valve uretrale

Stenoza/fimoza meatală

Fig. 17.10 Cauzele leziunii renale acute.

Fiziopatologia

Există multe cauze ale AKI și este adesea multifactorială. Este adesea clasificat în trei subtipuri: „prerenal”, când perfuzia la rinichi este redusă; „renală”, când insulta primară afectează rinichiul însuși; și „post-renal”, când există o obstrucție a fluxului de urină în orice punct de la tub la uretră (Fig. 17.10). În AKI prerenală, rinichiul este afectat ca urmare a hipoperfuziei, ducând la necroză tubulară acută. Histologic, rinichiul prezintă modificări inflamatorii, rupturi focale în membrana bazală tubulară și edem interstițial. Celulele tubulare moarte pot fi, de asemenea, aruncate în lumenul tubular, ducând la obstrucție tubulară. Deși afectarea celulelor tubulare este caracteristica dominantă la microscop, pot exista și modificări profunde ale microcirculației renale. AKI renală poate fi cauzată de medicamente nefrotoxice (p. 522), care pot provoca necroză tubulară acută și un tablou histologic similar cu AKI prerenală sau nefrită interstițială. Cealaltă cauză frecventă este glomerulonefrita, în care există leziuni inflamatorii directe ale glomerulilor (p. 498). AKI postrenală apare ca rezultat al obstrucției tractului renal, cu leziuni renale care apar ca rezultat al contrapresiunii. Anemia este frecventă în AKI și poate apărea ca urmare a pierderii de sânge, a hemolizei sau a scăderii eritropoiezei. În AKI stabilită, există un risc crescut de sângerare și hemoragie gastrointestinală spontană din cauza uremiei.

Caracteristici clinice

Recunoașterea și intervenția precoce sunt importante în AKI; Toate internările de urgență la spital ar trebui să aibă funcția renală, tensiunea arterială, temperatura și pulsul verificate la sosire și ar trebui să fie supuse unei evaluări a riscului pentru probabilitatea de a dezvolta AKI. Aceasta include examinarea bolilor coexistente, cum ar fi diabetul, bolile vasculare și bolile hepatice, care fac AKI mai probabilă, precum și colectarea de informații despre tratamentele medicamentoase, cum ar fi inhibitorii ECA și AINS, care pot fi asociate cu disfuncția renală. Dacă se constată că un pacient are un nivel ridicat al creatininei serice, este important să se stabilească dacă acesta este un fenomen acut sau acut pe cronic, sau un semn de boală cronică de rinichi. Măsurătorile anterioare ale funcției renale pot fi de mare valoare în diferențierea acestor posibilități. Pacienții cu AKI trebuie să fie evaluați rapid pentru a determina cauza de bază probabilă. Investigațiile care sunt necesare în toate cazurile sunt prezentate în Caseta 17.16. Investigațiile suplimentare care sunt necesare în unele cazuri, în funcție de tabloul clinic, sunt prezentate în Caseta 17.17. Diagnosticul de AKI prerenală este de obicei evident clinic (vezi mai jos). Au fost propuse diferite criterii pentru a clasifica AKI și pentru a ajuta la identificarea pacienților cu risc ridicat, pentru a ghida tratamentul și pentru a oferi informații cu privire la prognostic. Cele mai frecvent utilizate sunt criteriile KDIGO și RIFLE (caseta 17.18), care folosesc creatinina serică și cantitatea de urină ca biomarkeri ai funcției renale.

AKI prerenală

Pacienții cu AKI prerenală sunt de obicei hipotensivi și tahicardici, cu semne de perfuzie periferică slabă, cum ar fi întoarcerea capilară întârziată. Tahicardia și hipotensiunea posturală (o scădere a tensiunii arteriale > 20/10 mmHg de la culcat la statul în picioare) sunt semne valoroase ale hipovolemiei precoce. Mulți pacienți cu sepsis prezintă inițial perfuzie periferică slabă, așa cum sa menționat mai sus, dar apoi prezintă dovezi de vasodilatație periferică odată ce au fost supuși resuscitarii inițiale cu fluide intravenoase. Totuși, aceasta este însoțită de o relativă subumplere a arborelui arterial, iar rinichiul răspunde ca la hipovolemie absolută, cu vasoconstricție renală conducând la AKI cu necroză tubulară acută. Evaluarea biochimică în AKI prerenală evidențiază de obicei dovezi de acidoză metabolică și hiperkaliemie. Este important de reținut că AKI prerenală poate apărea și fără hipotensiune arterială sistemică, în special la pacienții care iau AINS sau inhibitori ECA. Cauza hipotensiunii este de obicei evidentă din punct de vedere clinic, dar pierderea de sânge ascunsă poate apărea în tractul gastrointestinal, în urma unui traumatism (în special acolo unde există fracturi ale pelvisului sau femurului) și în uterul gravid. Cantități mari de lichid intravascular pot fi, de asemenea, pierdute în țesuturi după leziuni prin zdrobire sau arsuri și în bolile inflamatorii severe ale pielii sau sepsis.

AKI renală

Factorii care pot ajuta la diferențierea diferitelor cauze ale AKI renală și postrenală sunt rezumați în Caseta 17.19. Pacienții cu glomerulonefrită prezintă de obicei hematurie și proteinurie semnificative și pot avea manifestări clinice ale unei boli de bază, cum ar fi LES sau vasculită sistemică. Deși ar trebui efectuate teste de sânge, inclusiv un screening imunologic, pentru a clarifica diagnosticul în glomerulonefrită, de obicei este necesară o biopsie renală. Nefrita interstițială acută indusă de medicamente este mai greu de detectat, dar trebuie suspectată la un pacient anterior bine, dacă există o afecțiune acută.

Radiografia toracică Edem pulmonar în supraîncărcare lichidiană

Inima globulară în revărsat pericardic (uremic): se efectuează ecocardiograma

Aspectul „aripii de liliac” cu dimensiunea normală a inimii (± Hb scăzut) poate sugera o hemoragie pulmonară: măsurați factorul de transfer de CO

Modificare fibrotică în boala inflamatorie sistemică cu afectare pulmonară și renală: solicitați funcție pulmonară și CT de înaltă rezoluție

Serologie Serologia HIV și hepatită este urgentă dacă este nevoie de dializă

ECG Dacă pacientul are > 40 de ani sau prezintă anomalii electrolitice sau risc de boală cardiacă

(ACR = raport albumină:creatinină; CKD = boală cronică de rinichi; CRP = proteină C-reactivă; DIC = coagulare intravasculară diseminată; ESR = viteza de sedimentare a eritrocitelor; Hb = hemoglobină; LDH = lactat dehidrogenază; PCR = raport proteină:creatinina; PSA = antigen de prostată; RBC) = antigen de prostată)

Caracteristici clinice și investigații ale cauzelor specifice ale leziunii renale acute

Luați în considerare posibilitatea

Caracteristici clinice și investigații ale cauzelor specifice ale leziunii renale acute - continuare

Luați în considerare posibilitatea

17

deteriorarea funcției renale coincide cu introducerea unui nou tratament medicamentos. Medicamentele care sunt implicate în mod obișnuit includ gentamicina, omeprazolul, cisplatina și amfotericina B.

AKI postrenală

Pacienții trebuie examinați clinic pentru a căuta dovezi de mărire a vezicii urinare și, de asemenea, ar trebui să fie supuși imagisticii cu ultrasunete pentru a detecta semne de

obstrucție deasupra nivelului vezicii urinare. AKI postrenală este de obicei însoțită de hidronefroză, dar aceasta poate fi absentă dacă ureterele sunt afectate de fibroză sau malignitate sau dacă apare obstrucția tractului renal în

Leziune renală acută la un pacient neseptic, stabil hemodinamic

Obstrucția tractului urinar

Sugerat de antecedente de durere la nivelul lombei, hematurie, colici renale sau dificultăți în micțiune, dar adesea silențios clinic

Poate fi exclusă de obicei prin ecografie renală: esențială la orice pacient cu AKI inexplicabilă

Ameliorarea promptă a obstrucției restabilește funcția renală

Droguri și toxine

Intoxicații, vopsea de păr cu parafenilendiamină, mușcătură de șarpe, paraquat, paracetamol, medicamente din plante, ciuperci Cortinarius

Agenți terapeutici: toxicitate directă (aminoglicozide, amfotericină, tenofovir); sau efecte hemodinamice (AINS, inhibitori ECA), adesea cu alți factori. Cristalizarea fosfatului după administrare IV sau din prepararea intestinului

Uneori asociat cu vasculită sistemică, lupus eritematos sistemic (LES) și boala Goodpasture (anti-GBM)

Testele de sânge utile includ: anticorpi citoplasmatici antineutrofili (ANCA), anticorpi antinucleari (AnA), anticorpi anti-GBM, complement, imunoglobuline

Biopsia renală arată o inflamație glomerulară agresivă, de obicei cu formare de semilună

Nefrită interstițială acută

De obicei cauzată de o reacție adversă la medicament

Caracterizat prin cantități mici de sânge și proteine în urină, adesea cu leucociturie

Rinichii au dimensiuni normale

Necesită întreruperea tratamentului cu medicamente și adesea cu prednisolon

combinație cu o afecțiune renală, cum ar fi necroza tubulară acută, care determină reducerea fluxului urinar.

management

Opțiunile de management comune tuturor formelor de AKI sunt discutate mai detaliat mai jos și rezumate în Caseta 17.20.

Managementul leziunii renale acute

Corectați hipovolemia și optimizați starea hemodinamică sistemică cu medicamente inotrope, dacă este necesar

Administrați glucoză și insulină pentru a corecta hiperkaliemia dacă K+ > 6,5 mmol/L

Luați în considerare administrarea de bicarbonat de sodiu (100 mmol) pentru a corecta acidoza dacă pH-ul < 7,0 (> 100 nmol/L)

Întrerupeți medicamentele potențial nefrotoxice și reduceți dozele de medicamente terapeutice în funcție de nivelul funcției renale

Potriviți aportul de lichide cu cantitatea de urină plus 500 ml suplimentari pentru a acoperi pierderile insensibile odată ce pacientul este euvolemic

Măsurați greutatea corporală în mod regulat, ca ghid pentru cerințele de lichide

Asigurați un suport nutrițional adecvat

Administrați antagoniști ai pompei de protoni pentru a reduce riscul de sângerare gastrointestinală superioară

Verificați infecțiile intercurente și tratați prompt dacă este prezent

Starea hemodinamică

Dacă este prezentă hipovolemie, aceasta trebuie corectată prin înlocuirea lichidului intravenos sau a sângelui; administrarea excesivă de lichid trebuie evitată, deoarece aceasta poate agrava rezultatul în AKI din cauza dezvoltării edemului pulmonar. Monitorizarea presiunii venoase centrale poate fi valoroasă în determinarea ratei de administrare a lichidului în aceste circumstanțe. Soluțiile de sare echilibrate, cum ar fi lactatul Hartmann sau Ringer, pot fi preferabile soluției saline izotonice (0,9%) atunci când sunt necesare volume mari de resuscitare cu lichide, pentru a evita acidoza hipercloremică, dar dacă aceasta influențează substanțial rezultatul rămâne neclar. Administrarea de soluții de hidroxietil amidon trebuie evitată, deoarece acestea au fost asociate cu rate mai mari de AKI stabilită (Caseta 17.21). Pacienții în stare critică pot avea nevoie de medicamente inotrope pentru a restabili o tensiune arterială eficientă, dar studiile clinice nu susțin un rol specific pentru dopamină în doză mică (Caseta 17.22).

Hiperkaliemie și acidoză

Hiperkaliemia este frecventă, în special la pacienții cu sepsis, arsuri, hemoliză sau acidoză metabolică (p. 442). Dacă concentrația serică de K+ este > 6,5 mmol/L, aceasta trebuie tratată imediat, așa cum este descris în Caseta 16.17 (p. 443), pentru a preveni aritmiile cardiace care pun viața în pericol. Acidoza metabolică se dezvoltă dacă nu este prevenită prin pierderea ionilor de hidrogen prin vărsături sau aspirarea conținutului gastric. Acidoza severă poate fi ameliorată cu bicarbonat de sodiu dacă starea volumului o permite.

Restabilirea volumului sanguin va corecta acidoza prin restabilirea funcției renale. Perfuziile de bicarbonat de sodiu (50 ml de 8,4%) pot fi, de asemenea, utilizate, dacă acidoza este severă, pentru a reduce hiperkaliemia care pune viața în pericol.

Complicații cardiopulmonare

Edemul pulmonar (Fig. 17.11) poate rezulta din administrarea unor cantități excesive de lichide în raport cu debitul de urină și din cauza creșterii permeabilității capilare pulmonare. Dacă este prezent edem pulmonar și urina nu poate fi restabilită rapid, poate fi necesar un tratament cu dializă pentru a elimina excesul de lichid. Sprijinul respirator temporar poate fi, de asemenea, necesar cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) sau

CDM 17.21 Fluide de resuscitare coloidă în

CDIVI grav bolnav

„O revizuire sistematică și o meta-analiză a studiilor controlate randomizate care compară hidroxietil amidon (HES) cu soluții de cristaloid sau albumină în resuscitarea pacienților în stare critică cu sepsis au arătat că, în studiile cu risc scăzut de părtinire, HES a fost asociată cu o mortalitate crescută (risc relativ 1,11, 95,0 %), un interval de încredere de înlocuire mai mare pentru rinichi. terapie (1,36 [1,03-1,80]) și evenimente adverse mai grave (1,30 [1,02-1,67]).'

• Haase N, et al. BMJ 2103; 346:f839.

EBM 17.22 Dopamină în doză mică în leziuni renale acute

„Dopamina în doze mici, „renale” a fost folosită în convingerea că poate crește fluxul sanguin renal la pacienții în stare critică (așa cum o face la indivizii normali) și poate preveni AKI. Cu toate acestea, meta-analiză a studiilor clinice nu susține utilizarea acesteia la pacienții cu sau cu risc de leziune renală acută.

• Friedrich JO, et al. Ann Intern Med 2005; 142(7):510-524.

Fig. 17.11 Edemul pulmonar în leziunea renală acută. Aspectele nu se disting de insuficiența ventriculară stângă, dar dimensiunea inimii este de obicei normală. Tensiunea arterială este adesea ridicată.

ventilație intermitentă cu presiune pozitivă (IPPV). Odată ce a fost efectuată resuscitarea inițială, aportul de lichide ar trebui să fie corelat cu debitul de urină plus 500 ml pentru a acoperi pierderile insensibile, cu excepția cazului în care este prezentă diaree, caz în care ar putea fi necesare lichide suplimentare.

Tulburări electrolitice

Tulburări electrolitice, cum ar fi hiponatremia diluțională, pot apărea dacă pacientul a continuat să bea liber în ciuda oliguriei sau a primit cantități necorespunzătoare de dextroză intravenoasă. Acestea pot fi evitate acordând o atenție deosebită echilibrului fluidelor și administrând lichide intravenoase lent. Hipocalcemia modestă este frecventă, dar rareori necesită tratament. Nivelurile serice de fosfat sunt de obicei ridicate, dar pot scădea până la

niveluri periculos de scăzute la pacienții cu dializă zilnică sau continuă sau hemofiltrare, necesitând înlocuirea fosfatului.

Măsuri alimentare

Ar trebui asigurat un sprijin nutrițional adecvat și este important să se acorde cantități suficiente de energie și cantități adecvate de proteine; aportul ridicat de proteine trebuie evitat. Acest lucru este deosebit de important la pacienții cu sepsis și arsuri care sunt hipercatabolici. Alimentația enterală sau parenterală poate fi necesară (p. 123).

Infecţie

Pacienții cu AKI prezintă un risc substanțial de infecție intercurente, deoarece mecanismele imune umorale și celulare sunt deprimate. Pentru a diagnostica infectia este necesara o examinare clinica regulata, completata de investigatii microbiologice, acolo unde este cazul. Dacă se descoperă infecția, aceasta trebuie tratată prompt conform principiilor standard (cap. 6).

Medicamente

Pacienților cu necroză tubulară acută indusă de medicament (vezi Fig. 17.24B, p. 503) sau nefrită interstițială acută indusă de medicament ar trebui să li se retragă medicamentul care provoacă infracțiune. În plus, medicamentele vasoactive, cum ar fi AINS și inhibitorii ECA, trebuie întrerupte, deoarece pot prelungi AKI. Ar trebui administrați antagoniști ai receptorilor H2 pentru a preveni sângerarea gastrointestinală. Alte tratamente medicamentoase trebuie revizuite și dozele ajustate, dacă este necesar, pentru a ține seama de funcția renală. Tratamentele medicamentoase neesențiale ar trebui oprite.

Imunosupresie

Pacienții cu glomerulonefrită pot necesita medicamente imunosupresoare (p. 498), perfuzie de plasmă și schimb de plasmă (p. 501).

Obstrucția tractului renal

În IRA postrenală, obstrucția trebuie eliberată cât mai curând posibil. Aceasta poate implica cateterizarea în obstrucția uretrală sau corectarea obstrucției ureterale cu un stent ureteral sau nefrostomie percutanată.

Terapia de substituție renală

Managementul conservator poate avea succes în AKI cu o atenție meticuloasă acordată echilibrului fluidelor, electroliților

Leziune renală acută la bătrânețe

Schimbare fiziologică: numărul nefronilor scade odată cu vârsta și RFG scade progresiv.

Creatinină: pe măsură ce masa musculară scade odată cu vârsta, se produce mai puțină creatinine în fiecare zi. Creatinina serică poate induce în eroare ca ghid al funcției renale.

Funcția tubulară renală: scade odată cu vârsta, ducând la pierderea capacității de concentrare urinară.

Medicamente: prescrierea crescută de medicamente la persoanele în vârstă (diuretice, inhibitori ECA și AINS) poate contribui la riscul de AKI.

Cauze: infecție, boală vasculară renală, obstrucție prostatică, hipovolemie și disfuncție cardiacă severă

sunt comune.

• Mortalitatea: crește odată cu vârsta, în primul rând din cauza condițiilor comorbide.

Boala cronică de rinichi și nutriție, dar terapia de substituție renală (RRT) poate fi necesară la pacienții care nu prezintă semne de recuperare cu aceste măsuri. De obicei, decizia de a începe RRT este determinată de hiperkaliemie, supraîncărcare cu lichide sau acidoză. Uremia severă cu pericardită și semne neurologice (encefalopatie uremică) este mai puțin frecventă în AKI, dar, atunci când este prezentă, este o indicație puternică pentru RRT. Nu au fost identificate valori limită specifice pentru ureea sau creatinina serică la care ar trebui începută RRT, iar studiile clinice de RRT mai devreme versus mai târziu la pacienții neselectați cu AKI nu au arătat diferențe de rezultat. Mai mult, RRT poate fi o intervenție riscantă la pacienții cu comorbiditate, deoarece necesită plasarea de catetere intravenoase mari care se pot infecta și poate reprezenta, de asemenea, o provocare hemodinamică majoră la pacienții instabili. În consecință, decizia de a institui RRT ar trebui luată în mod individual, luând în considerare riscurile și beneficiile potențiale, comorbiditatea și alte aspecte ale îngrijirii pacientului, inclusiv o evaluare a faptului dacă este probabilă recuperarea precoce sau întârziată. Cele două opțiuni principale pentru RRT în AKI sunt

hemodializa și hemofiltrarea de volum mare sau abordarea hibridă a hemodiafiltrației. Dializa peritoneală este, de asemenea, o opțiune dacă hemodializa nu este disponibilă (p. 490).

Recuperare de la AKI

Acest lucru este de obicei semnalat de o revenire treptată a producției de urină și o îmbunătățire constantă a biochimiei plasmatice. În timpul recuperării, există adesea o fază diuretică în care producția de urină crește rapid și rămâne excesivă timp de câteva zile înainte de a reveni la normal. Acest lucru se poate datora parțial deteriorării tubulare și pierderii temporare a gradientului de concentrație medular. Acest gradient joacă un rol esențial în concentrarea urinei în canalul colector și depinde de livrarea continuă a filtratului către membrul ascendent al ansei lui Henle și de transportul tubular activ. După câteva zile, volumul urinei scade la normal pe măsură ce mecanismul de concentrare și reabsorbția tubulară sunt restabilite. În timpul fazei de recuperare a AKI, poate fi necesar să se furnizeze temporar suplimente de clorură de sodiu, bicarbonat de sodiu, clorură de potasiu și uneori fosfat, pentru a compensa pierderile urinare crescute.

BOALA CRONICA DE RINCHI

Boala renală cronică (CKD), denumită anterior insuficiență renală cronică, se referă la o deteriorare ireversibilă a funcției renale care se dezvoltă de obicei pe o perioadă de ani (vezi Caseta 17.3, p. 467). Inițial, se manifestă doar ca o anomalie biochimică, dar, în cele din urmă, pierderea funcțiilor excretoare, metabolice și endocrine ale rinichiului duce la simptome și semne clinice de insuficiență renală, denumite colectiv uremie. Atunci când moartea este probabilă fără RRT (BRC stadiul 5), se numește boală sau insuficiență renală în stadiu terminal (ESRD sau ESRF).

Epidemiologie

Consecințele sociale și economice ale CKD sunt considerabile. În majoritatea țărilor, estimările prevalenței BRC stadiul 3-5 (eGFR < 60) sunt în jur de 5-7%, afectând mai ales persoanele cu vârsta de 65 de ani și peste. The

prevalența CKD în hipertensiune arterială, diabet și boli vasculare este substanțial mai mare, iar screening-ul țintit pentru CKD ar trebui luat în considerare în aceste grupuri și în alte grupuri cu risc ridicat. Marea majoritate a pacienților cu IRC precoce (stadiile 1-3) nu dezvoltă niciodată BRST, ceea ce este norocos, având în vedere cifrele (vezi Caseta 17.3).

Fiziopatologia

Cauzele frecvente ale CKD sunt prezentate în Caseta 17.24. În multe cazuri, diagnosticul de bază este neclar, mai ales în rândul numărului mare de pacienți vârstnici cu reduceri moderate ale RFG (BRC stadiul 3; vezi Caseta 17.3), la care informațiile suplimentare obținute în urma unei biopsii nu ar modifica tratamentul. Mulți pacienți diagnosticați într-

un stadiu tardiv au rinichi mici bilaterali; biopsia renală este rareori efectuată în acest grup, deoarece este mai riscantă, este mai puţin probabil să ofere un diagnostic histologic din cauza severităţii leziunii şi este puţin probabil să modifice managementul.

Caracteristici clinice

Prezentarea tipică este cu o uree și creatinine crescute găsite în timpul analizelor de sânge de rutină, însoţite frecvent de hipertensiune arterială, proteinurie sau anemie. Rata modificării funcţiei renale variază între pacienţi, dar este relativ constantă pentru un individ și oferă informaţii utile de prognostic. O diagramă a RFG sau a reciprocei concentraţiei plasmatice a creatininei în timp (Fig. 17.12), poate demonstra dacă un pacient are un RFG stabil în timp, poate prezice când va fi atins ESRF dacă declinul este progresiv și poate detecta orice agravare neașteptată a bolii renale. Poate fi folosit și pentru a monitoriza succesul intervenţiilor.

Simptome generale

Majoritatea pacienţilor cu boală cu progresie lent sunt asimptomatici până când RFG scade sub 30 ml/min/1,73 m2 (stadiul 4 sau 5), iar unii pot rămâne asimptomatici cu valori RFG mult mai mici decât aceasta. Un simptom precoce este nicturia, din cauza pierderii capacităţii de concentrare și a creșterii sarcinii osmotice per nefron, dar aceasta este nespecifică. Când RFG scade sub 15-20 mL/min/1,73 m2, simptomele și semnele sunt comune și pot afecta aproape toate sistemele corpului (Fig. 17.13). Acestea includ de obicei oboseală sau dificultăţi de respiraţie, care pot fi, parţial, legate de anemie renală, prurit, anorexie, scădere în greutate, greaţă și vărsături. Odată cu deteriorarea suplimentară a funcţiei renale, pacienţii pot suferi sughiţ, pot experimenta respiraţie neobișnuit de profundă legată de acidoza metabolică (respiraţia lui Kussmaul) și pot dezvolta spasme musculare, convulsii, somnolenţă și comă.

Fig. 17.12 Graficul inversului concentraţiei creatininei serice în timp la un pacient cu diabet zaharat de tip 1. După aproximativ 6 ani de monitorizare (săgeată albastră), a intrat într-un program de tratament agresiv care vizează optimizarea tensiunii arteriale (TA) și controlul glicemic. Scăderea tensiunii arteriale a fost însoţită de o scădere a proteinuriei (raport proteină: creatinina, PCR; mg/mmol) și o stabilizare a funcţiei renale.

Creșterea presiunii venoase jugulare în cazul supraîncărcării cu lichide sau tamponării pericardice

Pulsus paradoxus în tamponada pericardică -

Cateter Tenckhoff pentru dializă peritoneală (dreapta sau stânga)*

Creșterea frecvenței respiratorii și a profunzimii acidozei metabolice

Ten galben

Paloare

Cateter venos central cu dublu lume pentru acces la dializă (dreapta sau stânga)*

Frecarea pericardică

Fistule arteriovenoase pentru acces la dializă*

Rinichi transplantat (dreapta sau stânga) cu cicatrice deasupra*

Pigmentarea „linia maro” a unghiilor

Excoriația de prurit

Învinețire ușor

Neuropatie periferică Reflexe absente Senzație redusă Parestezie „Picioare nelinistite”

Fig. 17.13 Semne fizice în boala renală cronică avansată. (*Caracteristici ale terapiei de substituție renală)

Disfuncție imună

Imunitatea celulară și umorală este afectată în CKD avansată și există o susceptibilitate crescută la infecții, a doua cea mai frecventă cauză de deces la pacienții dializați, după bolile cardiovasculare. Multe infecții sunt asociate cu dispozitivele de acces, dar unele sunt infecții comune, cum ar fi pneumonia.

hematologic

Există o tendință crescută de sângerare în CKD avansată, care se manifestă prin echimoze cutanate și sângerări ale mucoasei. Funcția trombocitelor este afectată și timpul de sângerare este prelungit. Dializa adecvată corectează parțial tendința de sângerare la cei cu uremie severă, dar acești pacienți prezintă un risc semnificativ crescut de complicații de la toate anticoagulantele, inclusiv cele care sunt necesare în timpul dializei. Anemia este frecventă și se datorează în parte producției reduse de eritropoietină. Hemoglobina poate fi

de până la 50-70 g/L în stadiul 5 al BRC, deși este adesea mai puțin severă sau absentă la pacienții cu boală polichistică de rinichi. Sunt implicate mai multe mecanisme, după cum este rezumat în Caseta 17.25.

Anomalii electrolitice

Pacienții cu BRC dezvoltă adesea anomalii electrolitice și acidoză metabolică (p. 445). Retenția de lichide este frecventă în CKD avansată și o retenție de lichide disproporționată poate apărea în cazul bolii mai ușoare, conducând uneori la edem pulmonar episodic. Acest lucru este asociat în special cu stenoza arterei renale. Pe de altă parte, unii pacienți cu boală tubulo-interstițială pot dezvolta o boală „risipitoare de sare” și pot necesita un aport ridicat de sodiu și apă, inclusiv suplimente de

Cauzele anemiei în boala cronică de rinichi

Deficit de eritropoietina

Efectele toxice ale uremiei asupra celulelor precursoare ale măduvei

Supraviețuire redusă a celulelor roșii

Pierderi de sânge crescute din cauza fragilității capilare și a funcției slabe a trombocitelor

Reducerea aportului, absorbției și utilizării fierului alimentar

săruri de sodiu, pentru a preveni epuizarea lichidelor și agravarea funcției renale. Acidoza este frecventă. Deși este de obicei asimptomatică, poate fi asociată cu catabolismul tisular crescut și scăderea sintezei proteinelor și poate exacerba boala osoasă și rata de declin a funcției renale.

Funcția endocrină

De asemenea, pot fi observate o serie de anomalii hormonale. La ambele sexe, există o pierdere a libidoului legată, cel puțin parțial, de hipogonadism ca o consecință a hiperprolactinemiei (p. 790). Timpul de înjumătățire al insulinei este prelungit în CKD datorită metabolismului tubular redus al insulinei, dar există și rezistență la insulină și apetit redus. Din această cauză, cerințele de insulină sunt imprevizibile la pacienții diabetici cu BRC avansată.

Funcția neurologică și musculară

Miopatia generalizată poate apărea din cauza unei combinații de alimentație deficitară, hiperparatiroidism, deficit de vitamina D și tulburări ale metabolismului electrolitic. Crampele musculare sunt frecvente. „Sindromul picioarelor neliniștite”, în care picioarele pacientului sunt săriturate în timpul nopții, poate

fi deranjant. Pot apărea atât neuropatia senzorială, cât și neuropatia motorie, prezentându-se ca parestezie și, respectiv, căderea piciorului, dar apar târziu în cursul CKD. Acestea sunt acum neobișnuite, având în vedere disponibilitatea pe scară largă a RRT; dacă sunt prezente, acestea se pot îmbunătăți adesea odată ce dializa este stabilită.

Boala cardiovasculară

Riscul de boli cardiovasculare este crescut substanțial la pacienții cu BRC stadiul 3 sau mai rău (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) și la cei cu proteinurie sau microalbuminurie. Hipertrofia ventriculară stângă poate apărea, secundară hipertensiunii arteriale, și poate explica riscul crescut de moarte subită (se presupune că este cauzată de aritmii) la acest grup de pacienți. Pericardita poate complica BRST netratată sau tratată inadecvat și poate provoca tamponare pericardică sau pericardită constrictivă. Calcificarea vasculară medială este frecventă și se poate datora, parțial, nivelurilor ridicate de fosfat seric care sunt prezente în stadiul 3b CKD și mai sus. Hiperfosfatemia poate contribui, de asemenea, la mâncărimea care apare în CKD avansată și probabil contribuie într-un mod important la creșterea riscului de boli cardiovasculare. Reflectând acest fapt, nivelurile serice ale factorului de creștere a fibroblastelor 23 (FGF23) (care cresc ca răspuns la fosfatul seric - vezi mai jos) sunt un predictor independent al mortalității în CKD.

Boala metabolică a oaselor

Tulburările metabolismului calciului și fosfatului sunt aproape universale în CKD avansate și diferite tipuri

pot apărea, de asemenea, boli metabolice osoase, inclusiv osteită fibroasă cistică, osteomalacie și osteoporoză (Fig. 17.14). Secvența evenimentelor care duc la boala osoasă renală este complexă. Există o conversie afectată a 25-hidroxivitaminei D în metabolitul său activ, 1,25-dihidroxivitamina D, din cauza leziunii celulelor tubulare renale și a nivelurilor crescute de FGF23. Nivelurile reduse de 1,25-dihidroxivitamina D afectează absorbția intestinală a calciului, provocând astfel hipocalcemie, care duce la rândul său la creșterea producției de PTH de către glandele paratiroide. Nivelurile serice de fosfat, de asemenea, încep să crească din cauza reducerii RFG. Acest lucru duce la creșterea producției de hormon FGF23 din osteocite (p. 1061). FGF23 promovează excreția de fosfat, compensând astfel parțial filtrarea glomerulară redusă a fosfatului. Cu toate acestea, acest răspuns homeostatic eșuează în cele din urmă, pe măsură ce insuficiența renală progresează și se dezvoltă hiperfosfatemia. Nivelurile crescute de complex de fosfat seric cu calciu în spațiul extracelular, provocând calcificare ectopică în vasele de sânge și alte țesuturi. Pacienții cu BRC dezvoltă frecvent hipertrofie a glandei paratiroide și hiperparatiroidism secundar. În unele cazuri, apare hiperparatiroidismul terțiar, datorită producției autonome de PTH de către glandele paratiroide mărite; aceasta se prezintă cu hipercalcemie. Tabloul histologic în boala osoasă renală este complex. În osteita fibroasă cistică, există un turnover osos crescut din cauza nivelurilor ridicate de PTH, în timp ce turnover-ul osos scăzut (boală osoasă adinamică) poate fi observat la pacienții care au fost supratratați cu metaboliți ai vitaminei D.

Osteomalacia poate apărea cu supratratarea hiperfosfatemiei (p. 449).

Investigatii

Investigațiile recomandate la pacienții cu BRC sunt prezentate în Caseta 17.26. Principalele lor scopuri sunt:

pentru a identifica cauza de bază acolo unde este posibil, deoarece aceasta poate influența tratamentul

pentru a identifica factorii reversivi care pot agrava funcția renală, cum ar fi hipertensiunea arterială, obstrucția tractului urinar, medicamentele nefrotoxice și depleția de sare și apă

pentru a detecta complicațiile CKD, cum ar fi anemia și osteodistrofia renală

pentru a depista factorii de risc cardiovascular.

Trimiterea la un nefrolog este adecvată pentru pacienții cu boală de bază potențial tratabilă și pentru cei care sunt susceptibili de a progresa la IRST. Criteriile de recomandare sugerate sunt enumerate în Caseta 17.27.

management

Obiectivele managementului în CKD sunt prevenirea sau încetinirea leziunilor renale în continuare; să limiteze efectele fiziologice adverse ale insuficienței renale asupra scheletului și asupra hematopoiezei; pentru a trata factorii de risc pentru boli cardiovasculare; și să se pregătească pentru RRT, dacă este cazul (p. 489).

Terapie antihipertensivă

Scăderea tensiunii arteriale încetinește rata cu care funcția renală scade în CKD, independent de agentul utilizat (caseta 17.28) și are beneficii suplimentare în scăderea riscului de insuficiență cardiacă hipertensivă, accident vascular cerebral și boli vasculare periferice, precum și reducerea proteinuriei (vezi mai jos). Nu a fost identificat niciun prag pentru efectele benefice și orice reducere a tensiunii arteriale pare a fi benefică. Au fost sugerate diverse ținte, cum ar fi 130/80 mmHg pentru CKD necomplicată și

Vârsta < 40 ani

Stadiul 4 CKD sau mai rău (eGFR < 30 ml/min/1,73 m2)

Deteriorarea rapidă a funcției renale1

Proteinurie semnificativă (PCR > 100 mg/mmol sau ACR

> 70 mg/mmol)

Hematurie semnificativă2

1 Scăderea eGFR > 5 ml/min/1,73 m2/an sau > 10 ml/min/1,73 m2 în decurs de 5 ani. 2După excluderea infecției tractului urinar și a anomaliilor urologice, cum ar fi pietrele și tumorile.

125/75 mmHg pentru CKD complicată de proteinurie semnificativă mai mare de 1 g/zi (PCR > 100 mg/mmol sau ACR > 70 mg/mmol). Atingerea acestor ținte de tensiune arterială necesită adesea mai multe medicamente, iar succesul terapeutic poate fi limitat de efectele adverse și de respectarea slabă.

Reducerea proteinuriei

Există o relație clară între gradul de proteinurie și rata de progresie a bolii renale și dovezi puternice că reducerea proteinuriei reduce riscul de progresie. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și blocanții receptorilor angiotensinei II (ARA) reduc proteinuria și întârzie progresia CKD (Caseta 17.28). Aceste efecte se datorează parțial scăderii tensiunii arteriale, dar există dovezi pentru un efect benefic specific la pacienții cu proteinurie (PCR > 50 mg/mmol sau ACR > 30 mg/mmol) și la cei cu nefropatie diabetică incipientă sau evidentă. În plus, s-a demonstrat că inhibitorii ECA reduc riscul de evenimente cardiovasculare și mortalitatea de orice cauză în CKD. Tratamentul cu inhibitori ai ECA și BRA poate fi însoțit de o reducere imediată a RFG la inițierea tratamentului, datorită reducerii presiunii de perfuzie glomerulară. Tratamentul poate fi continuat atât de mult timp

Scăderea tensiunii arteriale în boala cronică de rinichi

„O meta-analiză a studiilor controlate randomizate, care au inclus peste 50 000 de pacienți, a arătat că riscul de progresie la boală renală în stadiu terminal (IRST) a fost redus pe măsură ce tensiunea arterială a fost scăzută. Pacienții cu cea mai mare scădere a tensiunii arteriale (-6,9 mmHg; interval de încredere 95% de la -9,1 la -4,8) au avut un risc relativ de BRST de 0,74 (0,59-0,92).'

„Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și blocanții receptorilor angiotensinei II reduc proteinuria și încetinesc progresia CKD la pacienții hipertensivi într-o măsură mai mare decât poate fi explicată doar prin reducerea tensiunii arteriale”.

Casas JP, et al. Lancet 2005; 366:2026-2033.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network 103. Diagnosticul și managementul bolii cronice de rinichi.

Pentru mai multe informații: www.sign.ed.ac.uk

întrucât reducerea RFG este mai mică de 20% și nu este progresivă. În consecință, inhibitorii ECA și/sau ARA ar trebui să fie prescriși tuturor pacienților cu nefropatie diabetică și celor cu proteinurie, indiferent dacă este prezentă sau nu hipertensiune arterială, cu condiția ca hiperpotasemie să nu apară.

Intervenții alimentare și stil de viață

Există dovezi experimentale că restricționarea proteinelor dietetice poate reduce progresia CKD la modelele animale, dar rezultatele sunt mai puțin clare la om. Toți pacienții cu BRC în stadiile 4 și 5 trebuie să primească sfaturi dietetice menite să prevină consumul excesiv de proteine, să asigure un aport caloric adecvat și să limiteze aportul de potasiu și fosfat. Restricția proteică severă nu este recomandată. Toți pacienții trebuie sfătuiți să renunțe la fumat, deoarece există dovezi că acest lucru încetinește scăderea funcției renale în plus față de reducerea riscului cardiovascular. Exercițiile fizice și pierderea în greutate pot reduce, de asemenea, proteinuria și au efecte benefice asupra profilului de risc cardiovascular.

Terapie hipolipemiantă

Hipercolesterolemia este aproape universală la pacienții cu proteinurie semnificativă, iar nivelurile crescute ale trigliceridelor sunt, de asemenea, frecvente la pacienții cu BRC. S-a demonstrat că scăderea lipidelor reduce evenimentele vasculare la pacienții cu IRC fără dializă (caseta 17.29). Există unele dovezi că controlul dislipidemiei cu statine poate încetini rata de progresie a bolii renale.

Tratamentul anemiei

Anemia este frecventă la pacienții cu un RFG sub 30 ml/min/1,73 m2 și contribuie la multe dintre simptomele nespecifice ale CKD. Eritropoietina umană recombinantă este eficientă în corectarea anemiei CKD și îmbunătățirea morbidității asociate. Tratamentul cu eritropoietina nu influențează însă mortalitatea, iar corectarea hemoglobinei la niveluri normale poate prezenta un risc suplimentar, inclusiv hipertensiune arterială și tromboză (inclusiv tromboza fistulelor arteriovenoase utilizate pentru hemodializă). Hemoglobina țintă este de obicei între 100 și 120 g/L (10-20 g/dL). Eritropoietina este mai puțin eficientă în prezența deficienței de fier, a inflamației active sau a malignității și la pacienții cu supraîncărcare cu aluminiu, care poate apărea în dializă.

Efectele terapiei hipolipemiante în boala cronică de rinichi

„Studiul SHARP de scădere a lipidelor la pacienții cu BRC a studiat aproximativ 9500 de pacienți cu vârsta de 40 de ani sau mai mult, cu o urmărire mediană de 4,9 ani. Combinația

de ezetimib 10 mg și simvastatină 20 mg a redus evenimentele aterosclerotice majore cu 17%, comparativ cu placebo la pacienții nedializați (aproximativ 6000) ($p < 0,01$) și cu 10% la pacienții dializați (nesemnificativ), deși nu a existat un beneficiu global pentru mortalitate.

• Baigent C, et al. Lancet 2011; 377:2181-2192.

Menținerea echilibrului fluidelor și electroliților

Pacienții cu dovezi de retenție de lichide ar trebui să aibă un aport alimentar de sodiu limitat la aproximativ 100 mmol/zi, dar adesea pot fi necesare și diuretice de ansă pentru a trata supraîncărcarea cu lichide. Dacă apare hiperkaliemie, terapia medicamentoasă trebuie revizuită pentru a reduce sau opri diureticele care economisesc potasiu, inhibitorii ECA și BRA. Corectarea acidozei poate fi utilă, iar limitarea aportului de potasiu la aproximativ 70 mmol/zi poate fi necesară în CKD târzie. Rășinile care leagă potasiul, cum ar fi resoniul de calciu, pot fi utile pe termen scurt, dar nu trebuie utilizate cronic. Bicarbonatul plasmatic trebuie menținut peste 22 mmol/L prin administrarea de suplimente de bicarbonat de sodiu (doza inițială de 1 g de 3 ori pe zi, crescând după caz). Dacă aportul crescut de sodiu induce hipertensiune arterială sau edem, carbonatul de calciu (până la 3 g pe zi) poate fi utilizat ca alternativă, deoarece acesta are avantajul de a lega și fosfatul alimentar.

Boala osoasa renala

Tratamentul trebuie inițiat cu metaboliți activi ai vitaminei D (fie 1-a-hidroxivitamina D, fie 1,25-dihidroxivitamina D) la pacienții la care se observă hipocalcemie sau niveluri serice de PTH de peste două ori limita superioară a normalului. Doza trebuie ajustată pentru a încerca să reducă nivelurile de PTH la între 2 și 4 ori limita superioară a normalului pentru a evita supra-suprimarea turnover-ului osos și a bolii osoase adinamice, dar trebuie avut grijă pentru a evita hipercalcemia. Hiperfosfatemia trebuie tratată prin restricționarea alimentară a alimentelor cu conținut ridicat de fosfați (lapte, brânză, ouă și alimente bogate în proteine) și prin utilizarea medicamentelor care leagă fosfații. Sunt disponibile diferite medicamente, inclusiv carbonat de calciu, hidroxid de aluminiu, carbonat de lantan și lianți de fosfat pe bază de polimeri, cum ar fi sevelamer. Scopul este de a menține valorile fosfatului seric la 1,8 mmol/L (5,6 mg/dL) sau mai mici, dacă este posibil, dar multe dintre aceste medicamente sunt dificil de luat și complianța poate fi o problemă.

Paratiroidectomia poate fi necesară pentru tratamentul hiperparatiroidismului terțiar. O alternativă este utilizarea agenților calcimimetici, cum ar fi cinacalcetul, care se leagă de receptorul care detectează calciu și reduc secreția de PTH. Au un loc dacă paratiroidectomia nu reușește sau nu este posibilă.

TERAPIA DE ÎNLOCUIRE RENALĂ

Terapia de substituție renală (RRT) poate fi necesară temporar la pacienții cu AKI sau permanent.

baza pentru cei cu CKD secundară numeroaselor tipuri diferite de boli renale discutate în acest capitol.

De la apariția RRT pe termen lung în anii 1960, numărul pacienților cu IRST care sunt ținuți în viață prin dializă și transplant a crescut considerabil. De exemplu, în Marea Britanie, a existat o creștere de 3,3% pe an între 2005 și 2010. Până la sfârșitul anului 2010, peste 51 000 de pacienți (832 per milion) erau pe RRT, iar incidența noilor pacienți care încep RRT a fost de 107 la un milion de populație adultă. În timp ce aceste cifre au fost relativ constante în ultimii ani în Marea Britanie, ele sunt în continuare în creștere în SUA. Vârsta medie a pacienților care încep RRT în Marea Britanie este acum de 65 de ani și 24% au un diagnostic renal primar de nefropatie diabetică. Există variații în numărul de pacienți care primesc RRT în diferite țări, datorită diferențelor de incidență a bolii predispozante, precum și diferențelor în practica medicală. De exemplu, în SUA, ratele de incidență pentru RRT în 2010 au fost de aproximativ trei ori mai mari decât în Marea Britanie, la 348 la un milion de populație, și ratele de prevalență de peste două ori mai mari, la 1752 la un milion de locuitori. Aproape jumătate dintre acești pacienți au avut un diagnostic primar de diabet zaharat.

În prezent, RRT este început la aproximativ 1 din 10 000 din populația generală din Regatul Unit în fiecare an. Dintre pacienții care au început dializa în 2010, aproximativ 68% erau încă tratați cu hemodializă 3 luni mai târziu - 18% prin dializă peritoneală, 8% prin transplant renal (adesea înainte ca dializa să fie inițiată) - și 6% au murit sau au întrerupt tratamentul. Dintre pacienții prevalenți stabiliți pe RRT, aproximativ 48% au fost transplantați, 44% au fost menținuți pe hemodializă (aproximativ 1,5% pe hemodializă la domiciliu) și 8% au fost pe dializă peritoneală.

După inițierea dializei în Marea Britanie, supraviețuirea este de 84% la 1 an și de 50% după 5 ani. Mortalitatea este puternic influențată de vârstă; pacienții peste 65 de ani au o supraviețuire de 76% la 1 an și 29% supraviețuire la 5 ani, în timp ce cifrele corespunzătoare pentru pacienții cu vârsta sub 65 de ani sunt de 91% și, respectiv, 71%. Deși mulți pacienți tineri fără boală extrarenală duc o viață normală și activă pe RRT, cei cu vârsta cuprinsă între 30 și 34 de ani au o rată a mortalității de 25 de ori mai mare decât martorii de vârstă egală. Afecțiunile comoridice, cum ar fi diabetul zaharat (47% supraviețuire la 5 ani față de 66% pentru nediabetici începând cu vârsta de 45-64 ani) și boala vasculară generalizată, au, de asemenea, o influență puternică asupra mortalității.

Scopul RRT este de a înlocui funcțiile excretoare ale rinichilor și de a menține concentrațiile normale de electroliți și echilibrul fluidelor. Sunt disponibile diferite opțiuni, inclusiv hemodializa, hemofiltrarea, hemodiafiltrarea, dializa peritoneală și transplantul renal, iar fiecare dintre acestea este discutată mai detaliat mai jos.

Pregătirea pentru terapia de substituție renală

Este esențial ca pacienții despre care se știe că au IRC progresivă să fie pregătiți cu mult timp înainte pentru instituirea RRT. Acest lucru implică asigurarea că aceștia sunt trimiși la un nefrolog în timp util, deoarece cei care sunt trimiși cu întârziere, când sunt fie în stadiul de dializă, fie foarte aproape de a necesita dializă (aproximativ 20% din trimiteri în Marea Britanie), tind să aibă rezultate mai slabe. Este adesea posibil să se prezică când va fi necesară RRT din măsurători seriate ale creatininei serice la pacienții cu BRC progresivă (vezi Caseta 17.3, p. 467). La astfel de pacienți, pregătirile pentru inițierea RRT trebuie începute cu cel puțin 12 luni înainte de data estimată de începere.

În prezent, eGFR medie la momentul inițierii RRT în Marea Britanie este de aproximativ 8 ml/min/1,73 m2, dar există o variație mare. Deoarece nu există dovezi că inițierea precoce a RRT îmbunătățește rezultatul, scopul general este de a începe RRT până în momentul în care simptomele CKD au început să apară, dar înainte de apariția complicațiilor grave. Pregătirea pentru RRT presupune oferirea pacientului de sprijin psihologic și social, evaluarea circumstanțelor la domiciliu și discutarea diferitelor opțiuni de tratament (Fig. 17.15). Depresia este frecventă la pacienții care urmează sau se apropie de RRT, iar sprijinul echipei multidisciplinare renale ar trebui oferit atât pentru ei, cât și pentru rudele lor, pentru a le explica și a-i ajuta să se adapteze la schimbările de stil de viață care pot fi necesare odată cu începerea RRT; acest lucru poate ajuta la reducerea anxietăților lor cu privire la aceste schimbări.

Mai multe decizii trebuie luate în discuție cu pacientul și familia acestuia. Primul este de a decide dacă RRT este o alegere adecvată sau dacă tratamentul conservator ar putea fi de preferat (p. 490). Acest lucru este relevant în special la persoanele în vârstă cu comorbiditate semnificativă. Pentru cei care decid să continue cu RRT, există opțiuni suplimentare între hemodializă și dializă peritoneală (caseta 17.30), între tratament spitalicesc și la domiciliu și referire pentru transplant renal.

Tratament conservator

La pacienții vârstnici cu multiple comorbidități, tratamentul conservator al IRC în stadiul 5, care vizează limitarea efectelor simptomatice adverse ale BRST fără a începe RRT, este din ce în ce mai privit ca o alegere pozitivă (Caseta 17.31). Dovezile actuale sugerează că supraviețuirea acestor pacienți fără dializă poate fi similară sau doar puțin mai scurtă decât cea a pacienților care sunt supuși RRT, dar ei evită spitalizarea și intervențiile asociate cu dializă. Pacienților li se oferă sprijin medical, psihologic și social complet pentru a-și optimiza și susține funcția renală existentă și pentru a trata complicațiile, cum ar fi anemia, cât mai mult timp posibil, cu îngrijiri paliative adecvate în faza terminală a bolii lor. Mulți dintre acești pacienți se bucură de o calitate bună a vieții de câțiva ani. De asemenea, este

oportun să se întrerupă tratamentul de dializă, cu acordul pacientului, și să se ofere terapie conservatoare și îngrijire paliativă atunci când calitatea vieții la dializă este inadecvată.

Hemodializa

Hemodializa este cea mai frecventă formă de RRT în IRST și este utilizată și în AKI. Hemodializa presupune obținerea accesului la circulație, fie printr-o fistulă arteriovenoasă, un cateter venos central sau un șunt arteriovenos, cum ar fi șuntul Scribner. Sângele pacientului este pompat printr-un hemodializator, care permite difuzia bidirecțională a substanțelor dizolvate între sânge și dializat printr-o membrană semipermeabilă în jos pe un gradient de concentrație (Fig. 17.15A). Compoziţia dializatului poate fi variată pentru a obţine gradientul dorit şi fluidul poate fi îndepărtat prin aplicarea unei presiuni negative pe partea de dializat.

Terapia de substituție renală la bătrânețe

Calitatea vieții: vârsta în sine nu este o barieră în calea unei bune calități a vieții pe RRT.

Boli cardiovasculare coexistente: persoanele în vârstă sunt mai sensibile la modificările echilibrului de lichide, predispunând la hipotensiune în timpul dializei cu hipertensiune de rebound între dialize. O inimă care nu poate face față supraîncărcării cu lichide, iar edemul pulmonar se dezvoltă ușor.

Furnizarea tratamentului: de multe ori numai hemodializa furnizată de spital este potrivită, iar pacienții mai în vârstă necesită mai mult timp medical și de îngrijire.

Supraviețuirea la dializă: dificil de prezis pentru un pacient în parte, dar vârsta înaintată plus comorbiditatea substanțială sunt asociate cu supraviețuirea mediană slabă.

Retragerea de la dializă: o cauză comună de deces la pacienții în vârstă cu boală comorbidă.

Transplant: riscurile relative de intervenție chirurgicală și imunosupresie și disponibilitatea limitată a organelor exclud majoritatea persoanelor în vârstă de la transplant.

Terapie conservatoare: fara dializa dar cu suport adecvat; este o opțiune adecvată pentru pacienții cu risc crescut de complicații de la dializă, care au un prognostic limitat și puține speranțe de recuperare funcțională.

Hemodializa în AKI

Hemodializa oferă cea mai bună rată de clearance al soluților mici în AKI, în comparație cu alte tehnici precum hemofiltrarea, dar trebuie începută treptat din cauza riscului de confuzie și convulsii datorate edemului cerebral (dezechilibru de dializă). De obicei, inițial sunt prescrise 1-2 ore de dializă, dar, ulterior, pacienții cu AKI care sunt stabili hemodinamic pot fi tratați cu 4-5 ore de hemodializă în zile alternative sau 2-3 ore în fiecare zi. În timpul dializei, este o practică obișnuită să se anticoaguleze pacienții cu heparină, dar doza poate fi redusă dacă există risc de sângerare. Epoprostenolul poate fi utilizat ca alternativă, dar prezintă un risc de hipotensiune arterială. Pentru dialize scurte și la pacienții cu coagulare anormală, poate fi posibilă evitarea totală a anticoagulării. În AKI, dializa se efectuează printr-un cateter cu orificiu mare, cu dublu lume, introdus în vena femurală sau jugulară internă. Liniile subclaviei sunt evitate acolo unde este posibil, deoarece trombozele sau stenozele aici vor compromite capacitatea de a forma o fistulă funcțională la nivelul brațului dacă pacientul nu reușește să-și recupereze funcția renală și are nevoie de dializă cronică.

Hemodializa în CKD

În CKD, accesul vascular pentru hemodializă este obținut prin formarea unei fistule arteriovenoase, de obicei în antebraț, cu până la un an înainte de a fi avută în vedere dializa. După 4-6 săptămâni, presiunea crescută transmisă de la arteră la vena care duce de la fistulă determină distensia și îngroșarea peretelui vasului (arterializare). Ace cu orificii mari pot fi apoi introduse în venă pentru a oferi acces pentru fiecare tratament de hemodializă. Figura 17.16 prezintă un pacient care face hemodializă printr-o astfel de fistulă. Conservarea venelor brațului este astfel foarte importantă la pacienții cu boală renală progresivă care ar putea necesita hemodializă în viitor. Dacă acest acces nu este posibil, pot fi realizate grefe venoase sau Gortex sau pot fi utilizate catetere de plastic în venele centrale pentru acces pe termen scurt. Acestea pot fi tunelate sub piele pentru a reduce riscul de infecție. Toți pacienții trebuie testați în prealabil pentru hepatita B, hepatita C și virusul imunodeficienței umane (HIV) și vaccinați împotriva hepatitei B dacă nu sunt imuni. Toate unitățile de dializă ar trebui să aibă facilități de segregare pentru pacienții cu hepatită B pozitivă, având în vedere transmisibilitatea sa ușoară. Pacienții cu hepatită C și HIV sunt mai puțin infecțioși și pot fi tratați satisfăcător folosind segregarea automată și măsurile standard de control al infecțiilor.

Hemodializa se efectuează de obicei timp de 3-5 ore de trei ori pe săptămână, fie la domiciliu, fie într-o unitate de dializă ambulatoriu. Intensitatea și frecvența dializei trebuie ajustate pentru a obține o reducere a ureei în timpul dializei (raport de reducere a ureei) de peste 65%. Majoritatea pacienților observă o îmbunătățire a simptomelor în primele 6 săptămâni de tratament. Ureea plasmatică și creatinina sunt scăzute la fiecare tratament, dar nu revin la normal. Intensitatea dializei poate fi crescută prin creșterea numărului de ședințe standard la patru sau mai multe pe săptămână; prin efectuarea de ședințe scurte și

frecvente de dializă de 2-3 ore de 5-7 ori pe săptămână; sau prin efectuarea hemodializei nocturne, când se utilizează viteze scăzute ale pompei de sânge și dializa cu un singur ac timp de aproximativ 8 ore peste noapte de 5-6 ori pe săptămână.

Dializa mai frecventă și dializa nocturnă pot obține un echilibru mai bun al fluidelor și un control al electroliților decât dializa standard și, în special, un control mai bun al nivelurilor de fosfat seric. În prezent sunt în curs de desfășurare studii pentru a determina dacă aceste moduri diferite de dializă îmbunătățesc rezultatul clinic. Caseta 17.32 rezumă unele dintre problemele legate de hemodializă.

Hemofiltrare

Această tehnică este utilizată în principal în tratamentul AKI. Apa și substanțele dizolvate sunt filtrate din sânge printr-o membrană semipermeabilă poroasă sub un gradient de presiune. Fluidul de înlocuire al unei compoziții electrolitice adecvate este adăugat în sânge după ce acesta iese din hemofiltru. Dacă este necesară îndepărtarea lichidului, atunci mai puțin

fluidul este adăugat înapoi decât este îndepărtat (Fig. 17.15B). Hemofiltrarea poate fi fie intermitentă, fie continuă și, de obicei, se înlocuiesc 1-2 litri de filtrat pe oră (echivalent cu o RFG de 15-30 ml/min); rate mai mari de filtrare pot fi benefice la pacienții cu sepsis și insuficiență multi-organică. În hemofiltrarea arteriovenoasă continuă (CAVH), circuitul sanguin extracorporeal este condus de diferența de presiune arteriovenoasă, dar ratele slabe de filtrare și coagularea filtrului sunt frecvente și acest tratament a căzut din favor. Hemofiltrarea venovenoasă continuă (CVVH) este condusă de pompă, oferind o circulație extracorporală fiabilă. Problemele referitoare la anticoagulare sunt similare cu cele pentru hemodializă, dar pot fi mai problematice deoarece este necesară o anticoagulare mai lungă sau continuă.

Hemodiafiltrare

Această tehnică combină hemodializa cu aproximativ 20-30 de litri de ultrafiltrare (cu înlocuirea filtratului) într-un tratament de 3-5 ore. Utilizează o membrană cu pori mari și combină clearance-ul îmbunătățit al hemofiltrației a moleculei medii cu clearance-ul mai mare al soluților mici de hemodializă. Este folosit uneori în tratamentul AKI, dar este din ce în ce mai favorizat în tratamentul CKD. Cu toate acestea, este mai scump decât hemodializa, iar beneficiile pe termen lung nu sunt încă stabilite.

Dializa peritoneală

Dializa peritoneală este utilizată în principal în tratamentul IRC. Necesită introducerea unui cateter Silastic permanent în cavitatea peritoneală (Fig. 17.15C). Două tipuri sunt de uz comun. În dializa peritoneală ambulatorie continuă (CAPD) se introduc aproximativ 2 litri de lichid de dializă izotonic steril și se lasă pe loc timp de aproximativ 4-6 ore. Produsele de

deșeuri metabolice difuzează din capilarele peritoneale în lichidul de dializă în jos pe un gradient de concentrație. Lichidul este apoi drenat și lichidul de dializă proaspăt introdus, într-un ciclu continuu de patru ori pe zi. Fluidul de intrare este făcut hiperosmolar prin adăugarea de glucoză sau polimer de glucoză; acest lucru are ca rezultat eliminarea netă a lichidului de la pacient în timpul fiecărui ciclu, datorită difuzării apei din sânge prin membrana peritoneală pe un gradient osmotic (ultrafiltrare). Pacientul este mobil și capabil să desfășoare activități zilnice normale. Dializa peritoneală automată (DPA) este similară cu DPA, dar folosește un dispozitiv mecanic pentru a efectua schimburile de lichid în timpul nopții, lăsând pacientul liber, sau cu un singur schimb de efectuat, în timpul zilei.

CAPD este deosebit de utilă la copii, ca prim tratament la adulții cu funcție renală reziduală și ca tratament pentru pacienții vârstnici cu instabilitate cardiovasculară. Utilizarea pe termen lung a dializei peritoneale poate fi limitată de episoade de peritonită bacteriană și de deteriorarea membranei peritoneale, inclusiv peritonita sclerozantă, dar unii pacienți au fost tratați cu succes de mai bine de 10 ani. Caseta 17.33 rezumă unele dintre problemele legate de tratamentul CAPD.

Transplantul renal

Transplantul renal oferă cea mai bună șansă de supraviețuire pe termen lung în IRST și este cel mai rentabil tratament. Transplantul poate restabili funcția renală normală și poate corecta toate anomaliile metabolice ale CKD, dar necesită imunosupresie pe termen lung cu riscurile asociate (vezi mai jos). Toți pacienții cu BRST trebuie luați în considerare pentru transplant, cu excepția cazului în care există contraindicații (Caseta 17.34).

Grefele de rinichi pot fi prelevate de la un cadavru din Marea Britanie după moarte cerebrală (51%) sau moarte circulatorie (11%) sau de la un donator viu (38%). După cum este descris la pagina 94, potrivirea unui donator cu un anumit receptor este puternic influențată de factorii imunologici, deoarece respingerea grefei este cauza majoră a eșecului transplantului. Compatibilitatea grupei sanguine ABO între donator și primitor este de obicei necesară, iar gradul de potrivire pentru antigenele de histocompatibilitate majoră (MHC), în special HLA-DR, influențează incidența respingerii. Imediat înainte de transplant, trebuie efectuate teste pentru

17.34 Contraindicații la transplantul renal

Malignitate activă: o perioadă de cel puțin 2 ani de remisie completă recomandată pentru majoritatea tumorilor

Vasculită activă sau boală recentă anti-GBM

Boală cardiacă severă

Boală vasculară aorto-iliaca ocluzivă severă

Relativ

Vârsta: deși practica variază, transplanturile nu sunt oferite în mod obișnuit copiilor foarte mici (< 1 an) sau persoanelor în vârstă (> 75 de ani)

Risc ridicat de reapariție a bolii în rinichiul transplantat

Boala tractului urinar inferior: la pacienții cu afectarea funcției vezicii urinare, poate fi luată în considerare o conductă ileală

Comorbiditate semnificativă

anticorpi împotriva antigenelor HLA și pentru anticorpii care se pot lega la limfocitele donatorului (p. 95). Testele pozitive prezic respingerea precoce. Deși unele transplanturi incompatibile cu ABO și HLA sunt acum posibile, aceasta implică pregătirea adecvată cu schimb de plasmă pre-transplant și/sau imunosupresie, astfel încât anticorpii primitorului către țesutul donatorului să fie reduse la niveluri acceptabil scăzute. Această opțiune este în general disponibilă numai pentru transplanturile de donatori vii, din cauza pregătirii necesare. Schimburile perechi, în care o pereche donator-beneficiar care are probleme de compatibilitate, fie grupa sanguină, fie HLA, este asociată computerului cu o altă pereche pentru a depăși nepotrivirea, sunt, de asemenea, utilizate pentru a ajuta la creșterea numărului de transplanturi de succes care pot fi efectuate.

În timpul operației de transplant, rinichiul este plasat în pelvis; vasele donatoare sunt de obicei anastomozate la artera iliacă și vena internă a primitorului, iar ureterul donator anastomozat la vezică (Fig. 17.15D). Rinichii eșuați sunt de obicei lăsați pe loc. Problemele perioperatorii includ:

• Echilibrul fluidelor. Este necesară o potrivire atentă a intrării cu ieșirea. Pacienții pot fi foarte poliurici în perioada inițială după transplant.

Grefa primară nefuncțională. Cauzele includ hipovolemie, leziuni de conservare/necroză tubulară acută în timpul depozitării și transferului, alte leziuni renale preexistente, respingere hiperacută, ocluzie vasculară și obstrucție a tractului urinar.

Sepsis. Pe lângă riscurile de sepsis asociate cu orice operație, există un risc crescut din cauza uremiei și imunosupresiei.

Odată ce grefa începe să funcționeze, biochimia aproape normală este de obicei realizată în câteva zile până la săptămâni. Mediana eGFR a pacienților din Marea Britanie care primesc un transplant de donator decedat la 1 an este de 51 ml/min/1,73 m2.

Toți pacienții cu transplant necesită o urmărire regulată pe tot parcursul vieții pentru a monitoriza funcția renală și imunosupresia. Terapia imunosupresoare de-a lungul vieții (vezi Caseta 4.25, p. 96) este necesară pentru a preveni respingerea, dar trebuie să fie mai

intensă în perioada precoce post-transplant, când riscul este cel mai mare. Un regim comun este terapia triplă cu prednisolon; ciclosporină sau tacrolimus; şi azatioprină sau micofenolat de mofetil. Sirolimus (rapamicina) este o alternativă care poate fi introdusă ulterior. Anticorpii pentru epuizarea sau modularea populațiilor specifice de limfocite sunt din ce în ce mai folosiți; țintirea receptorului de interleukină limfocitară (IL)-2 este deosebit de eficientă pentru prevenirea respingerii. Respingerea acută este de obicei tratată, în primă instanță, prin cure scurte de corticosteroizi în doze mari, cum ar fi metilprednisolon 500 mg IV timp de 3 zile consecutive. Alte terapii, cum ar fi anticorpii antilimfocitari, imunoglobulina intravenoasă și schimbul de plasmă, pot fi utilizate pentru episoadele de respingere acută care nu răspund la doze mari de corticosteroizi.

Complicațiile imunosupresiei includ infecții și boli maligne (p. 95). Aproximativ 50% dintre pacienții albi dezvoltă malignitate a pielii la 15 ani de la transplant.

Prognosticul după transplantul de rinichi este bun. Statisticile recente din Marea Britanie pentru transplanturi de la donatori de cadavre indică 96% supraviețuire a pacientului și 93% supraviețuire a grefei la 1 an și 88% supraviețuire a pacientului și 84% supraviețuire a grefei la 5 ani. Cifre și mai bune se obțin cu transplantul de donator viu (91% supraviețuire a grefei la 5 ani).

Progresele în imunosupresie au îmbunătățit mult rezultatele utilizării unor donatori neînrudiți genetic, cum ar fi soții.

BOLI VASCULARE RENALE

Bolile care afectează vasele de sânge renale pot provoca ischemie renală, ducând la boală renală acută sau cronică sau hipertensiune arterială secundară. Prevalența în creștere a aterosclerozei și a diabetului zaharat în populațiile în vârstă a făcut din boala renovasculară o cauză importantă a IRST.

Stenoza arterei renale

Stenoza arterei renale este o afecțiune relativ neobișnuită, care se prezintă clinic cu hipertensiune arterială. S-a estimat că apare la aproximativ 2% dintre pacienții neselectați cu hipertensiune arterială, dar poate afecta până la 4% dintre pacienții mai în vârstă cu hipertensiune arterială care au dovezi de boală aterosclerotică în altă parte. Cele mai multe cazuri de stenoză a arterei renale sunt cauzate de ateroscleroză, dar displazia fibro-musculară care implică peretele vasului poate fi responsabilă la pacienții mai tineri. Cauzele rare includ vasculita, tromboembolismul și anevrismele arterei renale.

Fiziopatologia

Stenoza arterei renale are ca rezultat o reducere a presiunii de perfuzie renală, care activează sistemul renină-angiotensină, ducând la creșterea nivelurilor circulante de angiotensină II. Acest lucru provoacă vasoconstricție și crește producția de aldosteron de

către suprarenale, determinând retenția de sodiu de către tubii renali. Reducerea semnificativă a fluxului sanguin renal are loc atunci când există o îngustare mai mare de 70% a arterei, iar aceasta este asociată de obicei cu o regiune dilatată mai distal (dilatație post-stenotică). Ateroscleroza este cea mai frecventă cauză. Leziunea caracteristică este o stenoză ostială care este asociată cu ateroscleroza în interiorul aortei și afectează alte ramuri majore, în special vasele iliace. Tabloul este adesea complicat de boala vaselor mici a rinichilor afectați, care poate fi legată de ateroembolii subclinice sau de alte boli vasculare. Pe măsură ce stenoza devine mai severă, ischemia renală globală duce la contracția rinichiului afectat și poate provoca insuficiență renală (nefropatie ischemică). Cu toate acestea, progresia stenozei nu este ușor de previzibil și mulți pacienți mor din cauza bolilor coronariene, cerebrale sau de altă natură vasculară decât a insuficienței renale.

La pacienții mai tineri, displazia fibromusculară este o cauză mai probabilă a stenozei arterei renale. Aceasta este o tulburare neobișnuită, de cauză necunoscută. Se caracterizează prin hipertrofie a mediei (fibroplazie medială), care îngustează artera dar rareori duce la ocluzie totală. Poate fi asociat cu boli în alte artere; de exemplu, cei care au disecții de arteră carotidă au mai multe șanse să aibă artere renale cu acest aspect. Cel mai frecvent se prezintă cu hipertensiune arterială la pacienții cu vârsta cuprinsă între 15-30 de ani, iar femeile sunt afectate mai frecvent decât bărbații. În artera renală distală poate apărea o îngustare neregulată (conformare) și aceasta se extinde uneori în ramurile intrarenale ale vasului. Rareori, stenoza arterei renale poate apărea ca o complicație a vasculitei mari, cum ar fi arterita Takayasu și poliarterita nodoasă (pag. 1116 și 1117). Se crede că stenoza arterei renale ateromatoase, netratată, progresează până la ocluzia arterială completă în aproximativ 15% din cazuri. Această cifră crește cu grade mai severe de stenoză. Dacă progresia este treptată, se pot dezvolta vase colaterale și o anumită funcție poate fi păstrată, prevenind infarctul și pierderea structurii rinichilor. În schimb, cel puțin 85% dintre pacienții cu stenoză a arterei renale nu vor dezvolta insuficiență renală progresivă și, într-adevăr, la mulți pacienți, stenoza poate fi nesemnificativă din punct de vedere hemodinamic și nu este responsabilă de hipertensiunea esențială coexistentă. Din păcate, metodele de predicție care sunt pacienții expuși riscului de progresie sau cine vor răspunde la tratament sunt încă imperfecte.

Caracteristici clinice

Stenoza arterei renale se poate prezenta în diferite moduri (caseta 17.35), inclusiv hipertensiune arterială, insuficiență renală (cu boală bilaterală), o deteriorare a funcției renale atunci când sunt utilizați inhibitori ai ECA sau BRA sau edem pulmonar acut. Deși mulți pacienți experimentează o scădere ușoară a RFG atunci când inițiază aceste medicamente, o creștere a creatininei serice de 25% sau mai mult crește posibilitatea de stenoză a arterei renale. Edemul pulmonar acut este caracteristic în special bolii renovasculare bilaterale. Se asociază cu hipertensiune arterială severă, care apare fără altă cauză evidentă la pacienții cu funcție renală normală sau doar ușor afectată. Pot fi observate dovezi clinice de boală vasculară generalizată, în special la nivelul picioarelor, la pacienții în vârstă cu stenoză aterosclerotică a arterei renale. Caracteristicile clinice asociate cu un risc

crescut de stenoză a arterei renale la pacienții hipertensivi sunt rezumate în Caseta 17.35. Prezența uneia sau a mai multor dintre aceste caracteristici ar trebui să determine investigarea pentru o posibilă stenoză a arterei renale, așa cum este descris mai jos, cu condiția ca intervenția să fie luată în considerare pentru a îmbunătăți perfuzia renală.

Investigatii

Când este cazul, imagistica vasculaturii renale fie cu angiografie CT, fie cu angiografie RM trebuie efectuată pentru a confirma diagnosticul (Fig. 17.17). Ambele oferă vederi bune asupra arterelor renale principale, vasele predominant implicate și cele mai susceptibile de intervenție. Testele biochimice pot evidenția afectarea funcției renale și o activitate crescută a reninei plasmatice, uneori cu hipokaliemie datorată hiperaldosteronismului. Ecografia poate, de asemenea, să dezvăluie o discrepanță în dimensiune între cei doi rinichi. În timp ce aceste investigații

Prezentarea și caracteristicile clinice ale stenozei arterei renale

Stenoza arterei renale este mai probabilă dacă:

hipertensiunea arterială este severă, de debut recent sau greu de controlat

rinichii au dimensiuni asimetrice

edemul pulmonar rapid apare repetat*

există boală vasculară periferică a membrelor inferioare

există insuficiență renală*

funcția renală s-a deteriorat la inhibitorii ECA sau blocanții receptorilor de angiotensină II

„În special cu boala bilaterală.

oferă informații de susținere, sunt insuficient de sensibile sau specifice pentru a fi de valoare în diagnosticul bolii renovasculare la pacienții hipertensivi.

management

Managementul de primă linie la pacienții cu stenoză de arteră renală este terapia medicală cu medicamente antihipertensive, suplimentate, acolo unde este cazul, cu statine și aspirină în doză mică la cei cu boală aterosclerotică. Intervențiile pentru corectarea îngustarii vasului ar trebui luate în considerare la pacienții tineri (cu vârsta sub 40 de ani) suspectați de stenoză a arterei renale; cei la care tensiunea arterială nu poate fi controlată cu ușurință

cu agenți antihipertensivi; cei care au antecedente de edem pulmonar „flash” sau hipertensiune în fază accelerată (malignă); și cei la care funcția renală se deteriorează. Cea mai des folosită tehnică este angioplastia. Cele mai bune rezultate se obțin în displazia fibromusculară non-ateromatoasă, unde corectarea stenozei are șanse mari de succes în îmbunătățirea tensiunii arteriale și protejarea funcției renale. Angioplastia și stentarea pot avea uneori succes în boala aterosclerotică, dar studiile randomizate nu au produs dovezi convingătoare pentru beneficiul general în ceea ce privește funcția renală sau controlul tensiunii arteriale (Caseta 17.36). Riscurile angioplastiei și stentului includ artera renală

EBM 17.36 Stentarea pentru stenoza arterei renale

„Studiul ASTRAL a comparat terapia medicală cu revascularizarea la 806 pacienți cu boală renală aterosclerotică și a găsit riscuri substanțiale, dar nicio dovadă a unui beneficiu clinic util al revascularizării pe parcursul a 5 ani de urmărire. Mai exact, nu a existat o diferență statistică în ceea ce privește tensiunea arterială sau rata de modificare a funcției renale între grupuri, dar complicații grave asociate cu revascularizarea au apărut la 23 de pacienți, inclusiv 2 decese și 3 amputații ale degetelor de la picioare sau ale membrelor.

• Anchetatorii ASTRAL. N Engl J Med 2009; 361:1953-1962.ocluzie, infarct renal și ateroemboli (p. 496) de la manipulări într-o aortă grav bolnavă. Boala vaselor mici distală de stenoză poate împiedica o recuperare funcțională substanțială.

Infarct renal acut

Aceasta este o afecțiune neobișnuită care apare ca urmare a ocluziei bruște a arterelor renale. Prezentarea este în mod obișnuit cu dureri la nivelul lombei cu debut acut, de obicei în asociere cu hematurie detectată la testarea tijei sau la microscopia urinei, dar durerea poate fi absentă în unele cazuri. Hipertensiunea arterială severă este comună, dar nu universală, probabil pentru că este necesară o anumită perfuzie renală reziduală pentru a genera eliberarea de renină. Nivelurile sanguine ale lactat dehidrogenazei (LDH) și CRP sunt de obicei crescute. Afecțiunea poate fi cauzată de ateroscleroză locală (ateroembolica) sau de tromboemboli dintr-o sursă îndepărtată, unde ocluzia poate apărea în arterele ramificate distale de artera renală principală. Acest lucru poate provoca infarcte multiple în parenchimul renal al ambilor rinichi, care pot fi vizualizate prin scanare CT. Dacă ocluzia arterelor renale principale este bilaterală sau dacă există ocluzie a unui singur rinichi funcțional, prezentarea este cu AKI și pacientul este de obicei anuric. Pacienții cu ocluzie bilaterală au, de obicei, semne de boală vasculară răspândită și pot prezenta semne de ocluzie aortică, cu pulsuri femurale absente și perfuzie redusă la nivelul membrelor inferioare. Managementul este în mare măsură de susținere și include anticoagularea dacă o sursă de tromboembolism este o sursă identificată. Uneori este posibil să se efectueze stentarea unei artere renale principale blocate acut pentru a încerca să restabilească fluxul sanguin renal și funcția rinichilor.

Boli ale vaselor intrarenale mici

O serie de afecțiuni sunt asociate cu afectarea acută și ocluzia vaselor mici de sânge (arteriole și capilare) în rinichi (Caseta 17.37). Ele sunt adesea găsite împreună cu modificări similare în alte părți ale corpului. O caracteristică comună a acestor sindroame este anemia hemolitică microangiopatică, în care hemoliza și fragmentarea globulelor roșii apar ca urmare a deteriorării eritrocitelor în timpul trecerii prin vasele anormale.

Sindromul hemolitic uremic

Sindromul hemolitic uremic (SHU) se caracterizează prin microangiopatie trombotică care provoacă leziuni ale

Tulburări microvasculare asociate cu afectare renală acută

Microangiopatie trombotică (sindrom hemolitic uremic și purpură trombocitopenică trombotică)

Asociat cu E. coli producătoare de verotoxină

Altele (familiale, droguri, cancer)

Coagulare intravasculară diseminată

Hipertensiune arterială malignă

Vasculita vaselor mici

scleroză sistemică (sclerodermie)

Ateroemboli (emboli de „colesterol”)

celule endoteliale ale microcirculației. Aceasta este însoțită de umflarea celulelor endoteliale, creșterea aderenței trombocitelor și tromboză intravasculară. Există o reducere marcată a numărului de trombocite și anemie, cu caracteristici ale hemolizei intravasculare (p. 1026), cum ar fi un nivel crescut de bilirubină neconjugată, niveluri crescute de LDH și scăderea nivelurilor circulante de haptoglobină. Este adesea observată o reticulocitoză. Microcirculația rinichilor tinde să fie cel mai afectată în SHU, cu implicarea altor organe (inclusiv a creierului) în cazurile mai severe. Cea mai frecventă cauză a SHU clasic este infecția asociată cu organisme care produc enterotoxine numite verotoxine: așa-numitul SHU diareepozitiv (D+HUS). În aproximativ 10% din cazuri, totuși, nu poate fi identificată nicio cauză infecțioasă și aceasta este denumită HUS atipică.

Organismele cel mai frecvent implicate în D+HUS sunt Escherichia coli enterohemoragică (p. 342). Serotipul O157:H7 este cel mai cunoscut, dar și alte serotipuri care produc verotoxine pot fi responsabile. Deși aceste bacterii trăiesc ca comensale în intestinul vitelor și al altor animale domestice, ele pot provoca diaree hemoragică la oameni atunci când infecția este contractată de la produse alimentare contaminate, apă sau alte persoane

infectate. Într-o proporţie de cazuri, verotoxina produsă de organisme pătrunde în circulație și se leagă de receptori glicolipidici specifici care sunt exprimați pe suprafața celulelor endoteliale microvasculare. În ţările dezvoltate, D+HUS este acum cea mai frecventă cauză a AKI la copii. Recuperarea este bună la majoritatea pacienților, dar uneori RRT poate fi necesară până la 14 zile. Niciun alt tratament specific nu s-a dovedit a ajuta leziunea renală.

HUS atipic este subclasificat în subtipuri familiale și sporadice, dar ambele sunt asociate cu anomalii ale sistemului complement. Până la 70% din cazurile sporadice sunt asociate cu dezvoltarea de autoanticorpi pentru complementul factorului H, în timp ce formele moștenite se datorează mutațiilor diferitelor gene care codifică componente ale cascadei complementului, inclusiv factorul H (CFH), factorul B (CFB) și componenta complement 3 (C3). Penetranța HUS familială este incompletă, ceea ce indică faptul că sunt implicați și factorii declanșatori de mediu, dar natura acestor declanșatori este puțin înțeleasă. Managementul HUS atipic implică îngrijiri de susținere, optimizarea echilibrului lichidian și electrolitic, transfuzia și RRT dacă este necesar. Infuzia de plasmă proaspătă congelată poate fi utilă (probabil prin înlocuirea componentelor complementului), la fel ca și schimbul de plasmă (probabil prin îndepărtarea autoanticorpilor patogeni). Recent, au fost raportate rezultate impresionante cu anticorpul monoclonal anti-C5, eculizumab, care se leagă de C5, prevenind astfel activarea cascadei complementului terminal.

Purpură trombotică trombocitopenică

Ca și HUS, purpura trombotică trombocitopenică (TTP) se caracterizează prin microangiopatie trombotică, care provoacă leziuni celulelor endoteliale ale microcirculației. Acest lucru duce la umflarea celulelor endoteliale, creșterea aderenței trombocitelor și tromboză intravasculară. Spre deosebire de HUS, creierul este mai frecvent afectat în TTP și implicarea rinichilor este de obicei mai puțin proeminentă. TTP este o tulburare autoimună cauzată de anticorpii împotriva ADAMTS-13, care este implicată în reglarea agregării trombocitelor. Mai multe detalii sunt oferite la pagina 1056.

Coagulare intravasculară diseminată

Aceasta poate apărea ca o complicație a unei game de boli și poate fi însoțită de insuficiență multi-organică și insuficiență renală. Patogenia și managementul sunt discutate mai detaliat la paginile 201 și 1055.

Scleroza sistemică

Afectarea renală este o complicație gravă a sclerozei sistemice, care este mai probabil să apară în scleroza sistemică cutanată difuză (DCSS) decât în scleroza sistemică cutanată limitată (LCSS). Leziunea renală este cauzată de proliferarea celulelor intimale și îngustarea luminală a arterelor intrarenale și a arteriolelor. Există vasospasm intrarenal intens și activitatea reninei plasmatice este semnificativ crescută. Afectarea renală se prezintă de obicei clinic cu hipertensiune arterială severă, caracteristici microangiopatice și insuficiență renală oligurică progresivă (criză renală sclerodermică). Utilizarea inhibitorilor ECA pentru

controlul hipertensiunii a îmbunătățit supraviețuirea la un an de la 20% la 75%, dar aproximativ 50% dintre pacienţi continuă să necesite RRT. Debutul sau accelerarea sindromului după oprirea inhibitorilor ECA este acum bine descris.

Embolii de colesterol

Acestea prezintă insuficiență renală, hematurie, proteinurie și uneori eozinofilie cu caracteristici inflamatorii care pot imita o vasculită a vaselor mici. Simptomele sunt provocate de averse de microemboli cu conţinut de colesterol, care apar în plăcile ateromatoase din arterele majore. Diagnosticul trebuie suspectat atunci când aceste caracteristici clinice apar la pacienţii cu boală ateromatoasă larg răspândită, care au suferit intervenţii precum intervenţii chirurgicale sau arteriografie. Poate fi precipitată și de anticoagulante și agenţi trombolitici. La examenul clinic, semnele de boală a vaselor mari și de ocluzie microvasculară la nivelul membrelor inferioare (degetele ischemice, livedo reticularis) sunt frecvente, dar nu invariabile (Fig. 17.18). Nu există un tratament specific.

Fig. 17.18 Piciorul unui pacient care a suferit ateroembolism extins după stentarea arterei coronare.

Vasculita vaselor mici

Boala renală cauzată de vasculita vaselor mici afectează de obicei glomerulii, așa cum este descris în secțiunea următoare și la pagina 519.

Hipertensiune arterială în fază accelerată

Hipertensiunea arterială în fază accelerată (p. 609) este considerată a exista atunci când este asociată cu afectarea acută a arteriolelor renale și a altor arteriole. Este adesea simptomatică, cu cefalee, tulburări de vedere și insuficiență renală (Fig. 17.19). Examenul fizic evidențiază hipertensiune arterială severă cu semne de retinopatie hipertensivă. Edemul papilozic este aproape întotdeauna prezent. Caracteristicile clinice ale microangiopatiei, cum ar fi eritrocite fragmentate și anemie, pot fi prezente și, în absența unui istoric anterior, poate fi dificil să se distingă pacienţii cu hipertensiune în fază accelerată de cei cu HUS și hipertensiune arterială. Majoritatea pacienților răspund la controlul eficient al tensiunii arteriale, deși funcția renală este pierdută definitiv în 20% din cazuri.

BOLI GLOMERULARE

Bolile glomerulare reprezintă o proporție semnificativă a bolilor renale acute și cronice. Există multe cauze de afectare glomerulară, inclusiv leziuni imunologice, boli moștenite precum sindromul Alport

Complexe imune circulante Crioglobulinemie Boala serului ?Endocardita

/Endoteliu

?Vasculita vaselor mici

• Scurgeri de celule și macromolecule prin bariera de filtrare glomerulară

Proteinuria: caracteristică bolilor care afectează

podocite, cicatrizare și depunere de material străin Hematurie: caracteristică inflamatorie și distructivă

proceselor

Funcție renală afectată și RFG redusă

Hipertensiune arterială

(p. 502), boli metabolice precum diabetul zaharat (p. 830) și depunerea de proteine anormale, cum ar fi amiloid în glomeruli. Tipurile de celule ale glomerulului care pot fi ținta leziunii sunt prezentate în Figura 17.20. Răspunsul glomerulului la leziune și, prin urmare, caracteristicile clinice predominante variază în funcție de natura injuriei (Fig. 17.21). Caracteristicile clinice și de laborator comune multor boli glomerulare sunt prezentate în Caseta 17.38. Majoritatea pacienților cu boală glomerulară nu se prezintă acut și sunt asimptomatici până când anomaliile sunt detectate la screening-ul de rutină a probelor de sânge sau urină.

Glomerulonefrita

Glomerulonefrita înseamnă literal „inflamația glomerulilor”. Termenul este folosit pentru a descrie toate tipurile de boli glomerulare, chiar dacă unele dintre acestea (cum ar fi nefropatia cu modificări minime) nu sunt asociate cu inflamație.

Cele mai multe tipuri de glomerulonefrită sunt mediate imunologic și mai multe răspund la medicamentele imunosupresoare. Depunerea de anticorpi apare în multe tipuri de glomerulonefrită (caseta 17.39), dar, frecvent, mecanismele presupuse implică imunitatea celulară, care este mai dificil de investigat. Deși depunerea complexelor imune circulante era considerată anterior a fi un mecanism comun, acum se pare că majoritatea depozitelor granulare de imunoglobuline sunt formate „in situ” de anticorpi care se complexează cu antigenele glomerulare sau cu alți antigeni străini derivati din viruși și bacterii care s-au depus în glomeruli (vezi Fig. 17.20).

Glomerulonefrita este în general clasificată în funcție de aspectul histopatologic, așa cum este rezumat în Caseta 17.39 și Figura 17.22. Cele mai comune subtipuri sunt discutate mai detaliat mai jos.

Nefropatie cu modificări minime

Boala cu modificări minime apare la toate vârstele, dar reprezintă sindromul nefrotic (vezi Caseta 17.11, p. 475) la majoritatea copiilor și la aproximativ un sfert dintre adulți. Este cauzată de disfuncția reversibilă a podocitelor. Prezentarea este cu proteinurie sau sindrom nefrotic, care de obicei se remite cu corticosteroizi în doze mari (1 mg/kg prednisolon timp de 6 săptămâni). Unii pacienți care răspund incomplet sau recidivează au nevoie frecvent de întreținere

B GS focal segmentar c GN focal necrozant

[Un glomerul normal

|E GN membranos

- V”; —

. 1.. ..* *' J*-A

[E Crescentic GN

[E GN membranos

E nefropatie IgA [E Boala anti-GBM

Fig. 17.22 Histopatologia bolii glomerulare. (A-E]microscopie cu lumină) A]Un glomerul normal. Observați buclele capilare deschise și subțirea pereților lor - „ar trebui să arate ca și cum ați putea să vă tăiați pe ele”.]B] Glomeruloscleroza segmentară focală (GS). Porțiunea glomerulului săgeată prezintă pierderea anselor capilare și a celulelor, care sunt înlocuite cu matrice.]C] Glomerulonefrită focală necrozantă (GN). O porțiune a glomerulului (N = leziune focală necrozantă) este înlocuită cu material roz strălucitor cu ceva „praf nuclear”. Neutrofilele pot fi observate în altă parte a glomerulului. Există o inflamație interstițială înconjurătoare (I). Acesta este cel mai frecvent asociat cu vasculita vaselor mici și poate evolua către nefrită semilună (vezi]E]). D] Glomerulonefrita membranoasă. Ansele capilare (C) sunt îngroșate (comparativ cu glomerulul normal) și există expansiune a regiunilor mezangiale prin depunerea matricei (M). Cu toate acestea, nu există o proliferare celulară brută sau un exces de celule inflamatorii. E Glomerulonefrita semilună. Partea inferioară a spațiului lui Bowman este ocupată de o formațiune semicirculară („semiluna”, Cr) de celule mari palide, comprimând smocul glomerular. Acest lucru se

observă în glomerulonefrita inflamatorie agresivă. Depunerea de anticorpi în glomerul. (F - H] imunofluorescență directă) F] Depozite granulare de IgG de-a lungul membranei bazale într-un model subepitelial, tipic pentru GN membranoasă.]G] Depuneri de imunoglobulină A (IgA) în mezangiu, așa cum se observă în nefropatia IgA. [H] Depozite liniare de tip panglică de anticorpi anti-GBM de-a lungul membranei bazale glomerulare în boala Goodpasture. Structura glomerulară este bine păstrată în toate aceste exemple.

17.39 Glomerulonefrita: tipuri, asocieri și cauze

17

17.39 Glomerulonefrita: tipuri, asocieri și cauze - continuare

corticosteroizi, terapie citotoxică sau alți agenți. Boala cu modificări minime nu progresează spre CKD, dar poate prezenta probleme legate de sindromul nefrotic și complicații ale tratamentului.

Glomeruloscleroza segmentară focală

Glomeruloscleroza segmentară focală primară (FSGS) (Fig. 17.22B) poate apărea la toate grupele de vârstă. La unii pacienți, FSGS poate avea cauze specifice, cum ar fi infecția cu HIV, toxine podocite și obezitatea masivă, dar în majoritatea cazurilor cauza de bază este necunoscută (FSGS primar). Pacienții cu FSGS primar prezintă proteinurie masivă și sindrom nefrotic idiopatic. Analiza histologică arată scleroza care afectează segmente ale glomerulilor, care pot prezenta, de asemenea, colorare pozitivă pentru depozitele de C3 și IgM pe imunofluorescență. Deoarece FSGS este un proces focal, glomerulii anormali pot să nu fie observați la biopsia renală dacă doar câțiva sunt prelevați, ceea ce duce la un diagnostic inițial de nefropatie cu modificări minime. Glomeruli juxtamedulari sunt mai susceptibili de a fi afectați la începutul bolii. Deși sindromul nefrotic este tipic, unii pacienți prezintă caracteristicile histologice ale FSGS, dar mai puțin proteinurie. La acești pacienți, cicatricea focală poate reflecta vindecarea leziunii glomerulare focale anterioare, cum ar fi HUS, embolia colesterolului sau vasculita. Aceste exemple de FSGS secundare au curs și tratamente diferite.

FSGS primar poate răspunde la terapia cu corticosteroizi în doze mari (0,5-2,0 mg/kg/zi), dar majoritatea pacienților prezintă un răspuns redus sau deloc. Au fost utilizate și medicamente imunosupresoare, cum ar fi ciclosporina, ciclofosfamida și micofenolatul de mofetil, dar eficacitatea lor este incertă. Progresia spre CKD este frecventă la pacienții care nu răspund la steroizi și boala reapare frecvent după transplant renal, cu o revenire aproape imediată a proteinuriei după transplant în unele cazuri.

Glomerulonefrita membranoasă

Glomerulonefrita membranoasă, cunoscută și sub denumirea de nefropatie membranoasă, este cea mai frecventă cauză a sindromului nefrotic la adulți. Este cauzată de anticorpi (de obicei autoanticorpi) direcționați către antigen(i) exprimat(i) pe suprafața podocitelor. Studii recente sugerează că un astfel de antigen este receptorul 1 al fosfolipazei A2 de tip M. O proporție de cazuri sunt asociate cu alte cauze, cum ar fi otrăvirea cu metale grele, medicamentele, infecțiile și tumorile (vezi Caseta 17.39 și Fig. 17.22D și F), dar majoritatea sunt idiopatice. Aproximativ o treime dintre pacienții cu glomerulonefrită membranoasă idiopatică suferă remisie spontană; o treime rămâne în stare nefrotică, iar o treime continuă

să dezvolte CKD. Tratamentul pe termen scurt cu doze mari de corticosteroizi și ciclofosfamidă poate îmbunătăți atât sindromul nefrotic, cât și prognosticul pe termen lung. Cu toate acestea, din cauza toxicității acestor regimuri, mulți nefrologi rezervă un astfel de tratament pentru cei cu sindrom nefrotic sever sau deteriorarea funcției renale.

nefropatie IgA

Acesta este unul dintre cele mai frecvente tipuri de glomerulonefrită și se poate prezenta în mai multe moduri (Fig. 17.22G). Hematuria este cel mai precoce semn și este aproape universală, iar hipertensiunea arterială este, de asemenea, foarte frecventă. Proteinuria poate apărea, de asemenea, dar este de obicei o caracteristică ulterioară. În multe cazuri, există o pierdere lent progresivă a funcției renale care duce la IRST. Prezentările clinice sunt proteice și variază în funcție de vârstă. Un semn distinctiv al nefropatiei IgA la adulții tineri este apariția exacerbărilor acute autolimitante, adesea cu hematurie macroscopică, în asociere cu infecții respiratorii minore. Aceasta poate fi atât de acută încât să semene cu glomerulonefrita acută post-infecțioasă, cu retenție de lichide, hipertensiune arterială și oligurie cu urină închisă sau roșie. În mod caracteristic, latența de la infecția clinică la nefrită este scurtă: câteva zile sau mai puțin. Prezentările asimptomatice domină la adulții în vârstă, cu hematurie, hipertensiune arterială și pierderea RFG. Ocazional, nefropatia IgA progresează rapid și se poate observa formarea semilunii. Răspunsul la terapia imunosupresoare este de obicei slab. Managementul bolii mai puțin acute este în mare măsură direcționat către controlul tensiunii arteriale în încercarea de a preveni sau întârzia boala renală progresivă. Există unele dovezi pentru beneficii suplimentare de la câteva luni de tratament cu corticosteroizi în doze mari în boala cu risc ridicat, dar nu există dovezi puternice pentru alți agenți imunosupresori. Alte terapii sunt în curs de investigare.

purpura Henoch-Schonlein

Această afecțiune apare cel mai frecvent la copii, dar poate fi observată și la adulți. Se caracterizează printr-o vasculită sistemică care apare adesea ca răspuns la un declanșator infecțios. Prezentarea este cu o erupție petechială caracteristică care afectează de obicei fesele și picioarele inferioare și dureri abdominale datorate apariției vasculitei care implică tractul gastrointestinal. Prezența glomerulonefritei este de obicei indicată de apariția hematuriei. Când purpura Henoch-Schonlein apare la copiii mai mari sau la adulți, glomerulonefrita este de obicei mai proeminentă și mai puțin probabil să se rezolve complet. Biopsia renală arată depuneri de IgA mezangiale și apariții care nu se pot distinge de nefropatia acută cu IgA. Tratamentul este de natură de susținere; la majoritatea pacienților, prognosticul este bun, cu rezoluție spontană, dar unii, în special adulții, progresează pentru a dezvolta IRST.

Glomerulonefrita mezangiocapilara

Glomerulonefrita mezangiocapilară (MCGN), cunoscută și sub denumirea de glomerulonefrită membranoproliferativă (MPGN), se caracterizează printr-o creștere a celularității mezangiale cu îngroșarea pereților capilarului glomerular și depunerea

subendotelială a complexelor imune și/sau componente ale căii complementului. Prezentarea tipică este cu proteinurie și hematurie. Au fost identificate mai multe cauze care stau la baza, după cum sunt rezumate în Caseta 17.39. Poate fi clasificat în două subtipuri principale. Prima se caracterizează prin depunerea de imunoglobuline în glomeruli. Acest subtip este asociat cu infecții cronice, boli autoimune și gammapatie monoclonală. Al doilea se caracterizează prin depunerea complementului în glomeruli și este asociat cu anomalii moștenite sau dobândite în calea complementului. În această categorie se află așa-numita „boală a depozitelor dense”, care este caracterizată prin depunerea depozitelor dense de electroni în GBM. Este recunoscut un al treilea subtip, în care nici imunoglobulinele, nici complementul nu sunt depuse în glomeruli. Acest lucru este asociat cu vindecarea în urma microangiopatiilor trombotice, cum ar fi HUS și TTP.

Tratamentul MCGN asociat cu depozitele de imunoglobuline constă în identificarea și tratarea bolii de bază, dacă este posibil, și utilizarea medicamentelor imunosupresoare precum micofenolatul de mofetil sau ciclofosfamida. Nu există un tratament specific pentru MCGN asociat cu depunerea de complement în glomeruli sau pentru boala depozitului dens.

Glomerulonefrită legată de infecții

Glomerulonefrita poate apărea în legătură cu infecții de diferite tipuri, inclusiv endocardita bacteriană subacută. Cel mai frecvent model histologic în infecția bacteriană este glomerulonefrita mesangiocapilară, adesea asociată cu depunerea extinsă de imunoglobuline în glomeruli, cu dovezi de

17.40 Cauzele glomerulonefritei asociate cu un nivel scăzut al complementului seric

Glomerulonefrita post-infectie

Infecție bacteriană subacută: în special endocardită

Lupus eritematos sistemic

Crioglobulinemie

Glomerulonefrita mezangiocapilara, de obicei de tip complement

consumul de complement (C3 seric scăzut, Caseta 17.40). În lumea dezvoltată, infecțiile dobândite în spital cu diferite organisme sunt o cauză comună a acestor sindroame.

La nivel mondial, glomerulonefrita urmează mai frecvent hepatitei B, hepatitei C, schistosomiazei, leishmaniozei, malariei și altor infecții cronice. Infecția cu HIV poate fi asociată cu FSGS (vezi mai sus), în special la persoanele de origine africană.

Glomerulonefrita poststreptococică

Acesta este un subtip specific de glomerulonefrită post-infecțioasă. Este mult mai frecventă la copii decât la adulți, dar acum este rară în lumea dezvoltată. Latența este de obicei de aproximativ 10 zile după o infecție a gâtului sau mai mult după infecția cutanată, sugerând mai degrabă un mecanism imunitar decât o infecție directă. Apare o nefrită acută de severitate diferită. Retenția de sodiu, hipertensiunea și edemul sunt deosebit de pronunțate. Există, de asemenea, reducerea RFG, proteinurie, hematurie și scăderea volumului de urină. În mod caracteristic, acest lucru conferă urinei un aspect roșu sau fumuriu. Ca și în alte cauze de glomerulonefrită post-infecțioasă, concentrațiile serice de C3 și C4 sunt de obicei reduse, reflectând consumul de complement (vezi Caseta 17.40) și pot fi găsite dovezi ale infecției streptococice. Funcția renală începe să se îmbunătățească spontan în 10-14 zile, iar managementul prin restricție de lichide și de sodiu cu agenți diuretice și hipotensivi este de obicei adecvat. În mod remarcabil, leziunea renală la aproape toți copiii și mulți adulți pare să se rezolve complet, în ciuda severității inflamației și proliferării glomerulare observate histologic.

Glomerulonefrită rapid progresivă

Glomerulonefrita rapid progresivă (cunoscută și sub denumirea de glomerulonefrită semilună) se caracterizează prin pierderea rapidă a funcției renale în decurs de zile până la săptămâni. Biopsia renală arată leziuni în semilună, adesea asociate cu leziuni necrozante în interiorul glomerulului, denumite glomerulonefrită focală segmentară (necrozantă). Se observă de obicei în boala Goodpasture, unde cauza de bază este dezvoltarea de anticorpi la membrana bazală glomerulară (anticorpi anti-GBM) și în vasculitele cu vase mici (pp. 519 și 1115). Poate fi observată și în LES (p. 520 și 1109) și ocazional IgA și alte nefropatii. Boala cu apariție rapidă poate fi asociată cu proteinurie relativ mică (vezi Fig. 17.21). Managementul depinde de cauza de bază, dar medicamentele imunosupresoare sunt adesea necesare. Pacienții cu boală anti-GBM trebuie tratați cu schimb plasmatic combinat cu corticosteroizi și imunosupresoare. Pacienții

cu afectare renală secundară vasculitei asociate ANCA și LES ar trebui, de asemenea, tratate cu corticosteroizi și imunosupresoare, așa cum este descris la paginile 1118 și 1112.

Boli glomerulare moștenite

sindromul Alport

O serie de boli mai puțin frecvente pot implica glomerulul în copilărie, dar cea mai importantă care afectează adulții este sindromul Alport. Cele mai multe cazuri apar dintr-o mutație sau deleție a genei COL4A5 de pe cromozomul X, care codifică colagenul de tip IV, rezultând moștenirea ca tulburare recesivă legată de X (p. 53). Mutațiile genelor COL4A3 sau COL4A4 sunt mai puțin frecvente și provoacă boală autozomal recesivă. Acumularea de colagen anormal are ca rezultat o degenerare progresivă a GBM (Fig. 17.23). Pacienții afectați progresează de la hematurie la IRST la sfârșitul adolescenței sau la douăzeci de ani. Femeile purtătoare de mutații COL4A5 au de obicei hematurie, dar mai rar dezvoltă boală renală semnificativă. Alte membrane bazale care conțin aceleași izoforme de colagen sunt

implicate în mod similar, în special în cohlee, astfel încât sindromul Alport este asociat cu surditate neurosensorială și anomalii oculare.

Inhibitorii ECA pot încetini, dar nu pot preveni pierderea funcției renale. Pacienții cu sindrom Alport sunt candidați buni pentru RRT, deoarece sunt tineri și de obicei sănătoși. Ei pot dezvolta un răspuns imun la antigenele normale de colagen prezenți în GBM a rinichiului donor și, într-o mică minoritate, boala anti-GBM dezvoltă și distruge alogrefa.

Boala membranei bazale glomerulare subțiri

În boala membranei bazale glomerulare subțiri există sângerare glomerulară, de obicei doar la nivel microscopic sau la nivelul tijei, fără hipertensiune arterială asociată, proteinurie sau o reducere a RFG. Glomerulii par normali la microscopia cu lumină, dar, la microscopia electronică, GBM este anormal de subțire. Afecțiunea poate fi familială și unii pacienți sunt purtători de mutații Alport. Acest lucru nu pare să țină seama de toate cazurile și, la mulți pacienți, cauza este neclară. Monitorizarea acestor pacienți este recomandabilă, deoarece proteinuria se poate dezvolta la unii și pare să existe o rată crescută de IRC progresivă pe termen lung.

BOLI TUBULO-INTERTIȚIALE

Aceste boli afectează în primul rând tubii renali și componentele interstițiale ale parenchimului renal. Se caracterizează prin disfuncție tubulară cu anomalii electrolitice, niveluri moderate de proteinurie și diferite grade de insuficiență renală. Necroza tubulară acută se încadrează în această categorie, dar aceasta este descrisă separat la pagina 479, deoarece se prezintă de obicei cu AKI.

Nefrită interstițială acută

Nefrita interstitiala acuta (AIN) se caracterizeaza prin inflamatie acuta care afecteaza tubulo-interstitiul rinichiului. Este de obicei indusă de medicamente, dar poate fi cauzată de alți factori, cum ar fi toxinele renale, și poate complica o varietate de boli și infecții sistemice (caseta 17.41).

Caracteristici clinice

Prezentarea clinică este de obicei cu insuficiență renală, dar, la unii pacienți cu nefrită interstițială acută indusă de medicamente, pot exista semne ale unei reacții de hipersensibilitate generalizată la medicament cu febră, erupție cutanată și eozinofilie. Proteinuria este în general modestă (PCR < 100 mg/mmol) și de tip tubular (p. 476). Urina poate conține globule roșii și albe, dar este sterilă

17.41 Cauzele nefritei interstițiale acute

Alergic

Fig. 17.23 Sindromul Alport. [A] Structura diagramă a GBM normal. [B] GBM (micrografia electronică) normală conține în principal lanțuri specifice țesutului (a3, a4 și a5) de colagen de tip IV. [C] În sindromul Alport, această rețea este întreruptă și înlocuită cu lanțuri al și a2. Deși GBM pare structural normal la începutul vieții, în timp apare subțierea, progresând spre îngroșare, scindare și degenerare.

[b]

[A Histologie tubulară normală

[B Necroză tubulară acută

[C Pielonefrită acută

[D Nefrita interstitiala acuta

17

Fig. 17.24 Histopatologia tubulară. [A] Histologie tubulară normală. Tubulii sunt spate în spate. Marginile pensulei pot fi observate pe marginile luminale ale celulelor din tubul proximal. [B] Necroză tubulară acută. Există rupturi împrăștiate (B) în membranele bazale tubulare, umflarea și vacuolarea celulelor tubulare și, pe alocuri, apoptoza și necroza celulelor tubulare cu vărsarea celulelor în lumen. În timpul fazei de regenerare, există o activitate mitotică tubulară crescută. Interstitiul (I) este edematos si infiltrat de celule inflamatorii. Glomerulii (neprezentați) sunt relativ normali, deși pot exista umflarea celulelor endoteliale și depunerea de fibrină. [C] Pielonefrită bacteriană acută. Se observă un infiltrat inflamator larg răspândit care include multe neutrofile. Gipsurile de granulocite (G) se formează în interiorul unor tubuli dilatați (T). Alți tubuli sunt puțin vizibili din cauza extinderii inflamației și a leziunii. [D[Nefrită interstițială acută (alergică). La acest pacient care a primit un AINS, se observă un infiltrat extins de celule mononucleare (fără neutrofile) care implică tubuli (T). Această inflamație nu implică glomerulii (nu este prezentat). Uneori, eozinofilele sunt proeminente. Respingerea transplantului arată similar cu acesta.

cultură. Eozinofilele sunt prezente la până la 70% dintre pacienți, dar aceasta este o constatare nespecifică. Mulți pacienți nu sunt oligurici, în ciuda insuficienței renale moderat

severe, iar AIN trebuie întotdeauna luată în considerare la pacienții cu AKI non-oliguric. Poate exista o deteriorare rapidă a funcției renale în unele cazuri de AIN indusă de medicamente, ceea ce face ca afecțiunea să fie confundată cu glomerulonefrită rapid progresivă.

Investigatii

Biopsia renală este de obicei necesară pentru a confirma diagnosticul (Fig. 17.24). Aceasta arată de obicei dovezi de inflamație intensă, cu infiltrare a tubilor și a interstitiului de către leucocite polimorfonucleare și limfocite. Eozinofilele pot fi, de asemenea, observate, în special în AIN indusă de medicamente. Gradul de inflamație cronică într-o biopsie este un predictor util al eventualului rezultat al funcției renale.

management

Unii pacienți cu AIN indusă de medicament se recuperează după retragerea medicamentului în monoterapie, dar corticosteroizii în doze mari (prednisolon 1 mg/kg/zi) accelerează recuperarea și pot preveni cicatricile pe termen lung. Dializa este uneori necesară, dar este de obicei doar pe termen scurt. Alte cauze specifice (a se vedea caseta 17.41) ar trebui tratate, dacă este posibil.

Nefrită interstițială cronică

Nefrita interstițială cronică (CIN) se caracterizează prin disfuncție renală cu fibroză și infiltrare a parenchimului renal de către limfocite, plasmocite și macrofage, în asociere cu leziuni tubulare.

Fiziopatologia

Boala poate urma nefrita interstițială acută care nu se rezolvă sau poate fi asociată cu ingestia diferitelor toxine și medicamente sau cu boli inflamatorii metabolice și cronice, așa cum este rezumat în Caseta 17.42. La mulți pacienți, CIN se prezintă într-un stadiu tardiv și nu poate fi identificată nicio cauză subiacentă. Toxinele care au fost asociate cu CIN includ pe cele conținute în planta Aristolochia clematitis. Acestea sunt probabil responsabile pentru nefrotoxicitatea severă care poate fi asociată cu tratamentul cu medicamente pe bază de plante în Asia. Există unele dovezi că aceste toxine sunt responsabile și pentru nefropatia balcanică, care afectează comunitățile rurale izolate din Bosnia, Bulgaria, Croația, România și Serbia. Nefropatia este în mod obișnuit legată de tumorile sistemului colector și se datorează probabil efectelor mutagene ale toxinei vegetale asupra epiteliului urotelial. Ingestia de ciuperci din genul Cortinarius poate provoca o toxicitate tubulară renală devastatoare și ireversibilă. Scenariul tipic este atunci când a

17.42 Cauzele nefritei interstițiale cronice

Nefrită interstițială acută

Oricare dintre cauzele AIN, dacă persistă (vezi Caseta 17.41)

Glomerulonefrita

Grade variate de inflamație interstițială apar în asociere cu majoritatea tipurilor de glomerulonefrită inflamatorie

Imun/inflamator

Sarcoidoza

sindromul Sjogren

Respingerea cronică a transplantului

Toxic

Aristolochia în medicamente pe bază de plante

Duce

Droguri

Toate medicamentele care cauzează AIN • Nefropatie analgezică

Tenofovir • Ciclosporină, tacrolimus

Toxicitatea litiului

Infecţie

Consecința pielonefritei severe

Congenital/de dezvoltare

Reflux vezico-ureteric: asociat, dar cauzalitatea nu este clară

Displaziile renale: adesea asociate cu reflux

Moștenit: acum bine recunoscut, dar mecanismele neclare

Altele: boala Wilson, rinichi medular buretat, nefropatie cu celule secera

Boli metabolice și sistemice

Cristalizarea fosfatului de calciu după administrarea excesivă de fosfat (de exemplu clisme cu fosfat la pacienții cu BRC)

Hipokaliemie

Hiperoxalurie

pacientul confundă o ciupercă otrăvitoare cu un tip comestibil. Este întâlnit ocazional în Scandinavia și Scoția.

Caracteristici clinice

Majoritatea pacienților cu CIN prezintă la viața adultă cu BRC, hipertensiune arterială și rinichi mici. BRC este adesea moderată (stadiul 3), dar, din cauza disfuncției tubulare, anomaliile electrolitice sunt de obicei mai severe, ducând la hiperkaliemie și acidoză. Anomaliile analizei de urină sunt nespecifice. O minoritate de pacienți prezintă nefropatie cu pierdere de sare, caracterizată prin hipotensiune arterială, poliurie și caracteristici de depleție de sodiu și apă. Pacienții cu CIN au o afectare a capacității de concentrare a urinei și de conservare a sodiului, ceea ce îi expune riscului de AKI din cauza epuizării de sare și apă în timpul unei boli acute. Acidoza tubulară renală (p. 446) poate complica CIN, dar este observată cel mai adesea în mielom, sarcoidoză, cistinoză, amiloidoză și sindromul Sjogren.

management

Managementul este de susținere în natură, cu corectarea acidozei și hiperkaliemiei; înlocuirea lichidului și a electroliților, după caz; și RRT dacă a apărut leziuni renale ireversibile.

Nefropatie de reflux

Această afecțiune, cunoscută anterior sub denumirea de pielonefrită cronică, este un tip specific de nefrită interstițială cronică (vezi secțiunea anterioară) asociată cu reflux vezico-ureteral (RVU) la începutul vieții și cu apariția cicatricilor în rinichi, așa cum au demonstrat diverse tehnici imagistice. Aproximativ 12% dintre pacienții din Europa care necesită tratament pentru BRST pot avea această tulburare, dar criteriile de diagnostic sunt imprecise.

Fiziopatologia

Se crede că nefropatia de reflux se datorează refluxului cronic de urină din vezică în uretere, în asociere cu infecții recurente ale tractului urinar (ITU) în copilărie. S-a presupus anterior că infecția ascendentă era necesară pentru afectarea renală progresivă la pacienții cu RVU, dar există dovezi care sugerează că pot apărea cicatrici renale, chiar și în absența infecției. Mai mult, anchetele epidemiologice și studiile controlate au descoperit că eforturile de a corecta RVU prin utilizarea unor mijloace chirurgicale sau alte mijloace sunt ineficiente în oprirea progresiei bolii.

Sensibilitatea la RVU are o componentă genetică și poate fi asociată cu displazie renală și alte anomalii congenitale ale tractului urinar. Poate fi asociat cu obstrucția fluxului de ieșire, de obicei cauzată de valvele uretrale, dar apare de obicei cu o vezică aparent normală.

Caracteristici clinice

De obicei, cicatrizarea și dilatația renală sunt asimptomatice și pacientul poate prezenta la orice vârstă hipertensiune arterială (uneori severă), proteinurie sau caracteristici ale BRC. Este posibil să nu existe antecedente de ITU deschisă. Cu toate acestea, simptomele care decurg din tractul urinar pot fi prezente și includ frecvența micțiunii, disurie și dureri lombare dureroase. RVU poate apărea la copii, dar se diminuează pe măsură ce copilul crește și, de obicei, a dispărut la vârsta adultă. Analiza urinei arată adesea prezența leucocitelor și proteinurie moderată (de obicei < lg/24 ore), dar acestea nu sunt invariabile. Riscul de formare a calculilor renali este crescut. Un număr de femei se prezintă pentru prima dată cu hipertensiune arterială și/sau proteinurie în timpul sarcinii. Copiii și adulții cu cicatrici renale mici sau unilaterale au un prognostic bun, cu condiția ca creșterea renală să fie normală. Cu cicatrici unilaterale semnificative există de obicei hipertrofie compensatorie a rinichiului contralateral. La pacienții cu boală bilaterală mai severă, prognosticul este legat de severitatea disfuncției renale, a hipertensiunii arteriale și a proteinuriei. Daca creatinina serica este normala si hipertensiunea arteriala si proteinuria sunt absente, atunci prognosticul pe termen lung este de obicei bun.

Investigatii

Cicatricele renale pot fi detectate prin ultrasunete, dar au o sensibilitate slabă și sunt capabile doar să detecteze defecte majore și să excludă obstrucția semnificativă. Scanările DMSA cu radionuclizi sunt mai sensibile (vezi Fig. 17.6, p. 471), iar imagistica longitudinală prin RMN sau CT poate fi utilă în evaluarea progresiei. Anomaliile pot fi unilaterale sau bilaterale și de orice grad de severitate. Se observă cicatrici grosiere ale rinichilor, de obicei la poli, cu dimensiunea redusă a rinichilor și îngustarea cortexului

Fig. 17.25 Reflux vezico-ureteric (gradul IV) prezentat prin cistograma micturală. Vezica urinară a fost umplută cu substanță de contrast printr-un cateter urinar. După micțiune, a existat RVU macroscopic în ureterele și sistemele pelvicaliceale larg întinse.

si medulara. Cicatricile renale pot fi juxtapuse caliciilor dilatati. La pacienții care dezvoltă proteinurie grea și hipertensiune arterială, biopsiile renale arată glomerulomegalie și glomeruloscleroză focală, probabil ca răspuns secundar la reducerea numărului de nefroni. Tehnicile cu radionuclizi pot fi, de asemenea, utilizate pentru a demonstra RVU ca o alternativă la cistouretrografia micturală (MCUG; vezica urinară este umplută cu substanțe

de contrast printr-un cateter urinar și imaginile sunt luate în timpul și după micțiune - Fig. 17.25). Cu toate acestea, deoarece intervenția chirurgicală pentru RVU a scăzut în popularitate (vezi mai jos), acest tip de imagistică este utilizat mai rar.

management

Infecția, dacă este prezentă, trebuie tratată (caseta 17.43); dacă recurent, ar trebui prevenit cu terapie profilactică, așa cum este descris pentru ITU (p. 512). Dacă pielonefrita recurentă apare într-un rinichi anormal cu funcție minimă, poate fi indicată nefrectomia. Ocazional, hipertensiunea arterială este vindecată prin îndepărtarea unui rinichi bolnav atunci când boala este predominant sau în întregime unilaterală.

Deoarece majoritatea refluxului copilăriei tinde să dispară spontan și studiile au arătat beneficii mici sau inexistente ale operației anti-reflux, o astfel de intervenție este acum mai puțin frecventă.

Antibioticele profilactice reduc recidivele ITU, dar nu există dovezi că acestea protejează împotriva cicatricilor sau disfuncțiilor renale ulterioare.

• Smellie JM, et al. Lancet 2001; 357:1329-1333.

Pentru mai multe informații: www.clinicalevidence.org

Necroza papilară

Papilele renale se află într-un mediu hipertonic în medula renală, la capătul vasului drept. Din această cauză, ei sunt susceptibili la leziuni ischemice și pot suferi necroză atunci când aportul vascular este afectat ca urmare a diabetului zaharat și a drepaniei sau cu ingestia pe termen lung de AINS. Condiția poate apărea ocazional în alte boli. Există o asociere cu pielonefrita, dar este dificil de determinat dacă aceasta este o cauză a necrozei papilare sau o complicație. Prezentarea clinică este variabilă. Unii pacienți sunt asimptomatici și tăcuți clinic, în timp ce alții prezintă colici renale și insuficiență renală, deoarece papilele necrozate se desprind și provoacă obstrucție ureterală. Analiza urinei poate fi normală, dar mai frecvent sunt prezente hematurie și piurie sterilă. Proteinuria semnificativă este neobișnuită, cu excepția cazului în care există insuficiență renală. Metoda imagistică de alegere pentru a pune diagnosticul este pielografia. Managementul se bazează pe ameliorarea obstrucției, acolo unde este prezentă, și pe retragerea drogurilor infracționale.

Nefropatie cu celule falciforme

Supraviețuirea mai îndelungată a pacienților cu siclemie (p. 1033) înseamnă că o proporție mare trăiește acum pentru a dezvolta complicații cronice ale ocluziei microvasculare. La

rinichi, aceste modificări sunt cel mai pronunțate la nivelul medularului, unde vasa recta este locul secerației din cauza hipoxiei și hipertonicității. Pierderea capacității de concentrare urinară și poliuria sunt cele mai timpurii modificări; sunt tipice acidoza tubulară renală distală și excreția afectată de potasiu. Poate apărea și necroza papilară (vezi mai sus). O minoritate de pacienți dezvoltă IRST. Aceasta este gestionată conform principiilor obișnuite, dar răspunsul la eritropoietina recombinantă este slab din cauza hemoglobinopatiei. Pacienții cu trăsătură seceră au o incidență crescută a hematuriei microscopice inexplicabile.

BOLI CHISTICE ALE RINCHII

Este obișnuit să întâlniți pacienți cu un singur chist renal sau chiar cu mai multe ca descoperire incidentală, în special la cei cu vârsta de 50 de ani și peste. De obicei, aceste chisturi nu au nicio consecință clinică și sunt asimptomatice, dar ocazional pot provoca durere sau hematurie. În plus, mai multe boli specifice sunt recunoscute ca fiind cauzate de formarea de multiple chisturi renale. Acestea sunt discutate mai detaliat mai jos.

Boala polichistică a rinichilor la adult

Boala polichistică renală a adultului (PKD) este o afecțiune comună, cu o prevalență de aproximativ 1: 1000 și este moștenită ca o trăsătură autosomal dominantă. Chisturile mici căptușite de epiteliu tubular se dezvoltă încă din copilărie sau copilărie și se măresc lent și neregulat. Țesutul renal normal din jur este comprimat și deteriorat progresiv. Mutațiile genei PKD1 reprezintă 85% din cazuri și PKD2 aproximativ 15%. BRST apare la aproximativ 50% dintre pacienții cu PKD1

Boala polichistică renală a adultului: caracteristici clinice comune

Disconfort vag la nivelul lombului sau abdomenului din cauza creșterii masei de țesut renal

Dureri acute de lombi sau colici renale datorate hemoragiei într-un chist

Hipertensiune arterială

Hematurie (cu proteinurie mică sau deloc)

Infecții ale tractului urinar sau chisturilor

Insuficiență renală

mutații, cu o vârstă medie de debut de 52 de ani, dar la o minoritate de pacienți cu mutații PKD2, cu o vârstă medie de debut de 69 de ani. S-a estimat că între 5% și 10% dintre pacienții tratați cu RRT au PKD la adulți.

Caracteristici clinice

Caracteristicile clinice comune sunt prezentate în Caseta 17.44. Subiecții afectați sunt de obicei asimptomatici până mai târziu în viață, dar hipertensiunea apare de obicei de la vârsta de 20 de ani. Unul sau ambii rinichi pot fi palpabili, iar suprafața poate fi nodulară. Aproximativ 30% dintre pacienții cu PKD au și chisturi hepatice (vezi Fig. 23.38, p. 970), dar tulburările funcției hepatice sunt rare. Uneori (aproape întotdeauna la femei) aceasta provoacă hepatomegalie masivă și simptomatică, de obicei concomitentă cu mărirea renală, dar ocazional cu doar o afectare renală minoră. Anevrismele din boabe ale vaselor cerebrale sunt o caracteristică asociată și aproximativ 10% dintre pacienți au o hemoragie subarahnoidiană. Această caracteristică pare să fie în mare măsură limitată la anumite familii (și probabil mutații specifice). Insuficiența mitrală și aortică este frecventă, dar rareori severă și pot apărea diverticuli colonici și hernii ale peretelui abdominal.

Investigatii

Diagnosticul se bazează de obicei pe istoricul familial, constatările clinice și examenul cu ultrasunete. Examinarea cu ultrasunete demonstrează chisturi la aproximativ 95% dintre pacienții afectați cu vârsta peste 20 de ani și este metoda de screening de elecție, dar este posibil să nu detecteze chisturi mici în curs de dezvoltare la subiecții mai tineri. Chisturile pot fi identificate și prin alte modalități imagistice, cum ar fi RMN (Fig. 17.26). Acum este posibil să se facă un diagnostic molecular prin screening-ul mutațiilor PDK1 sau PDK2, dar acest lucru este rar utilizat în practica clinică de rutină. Screening-ul pentru anevrisme intracraniene nu este în general indicat, dar se poate face prin angiografie RM în familiile cu antecedente de hemoragie subarahnoidiană. Randamentul screening-ului este scăzut, totuși, iar raportul risc-beneficiu al intervenției în anevrismele asimptomatice din această boală nu este clar.

management

Un bun control al tensiunii arteriale este important deoarece morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară sunt atât de frecvente în bolile renale, dar nu există dovezi că controlul hipertensiunii moderate întârzie dezvoltarea insuficienței renale în PKD, spre deosebire de dovezile pentru bolile glomerulare. Există unele dovezi că antagonistul receptorului V2 al vasopresinei, tolvaptanul, poate încetini formarea chistului la unii pacienți, dar locul său în tratament nu a fost încă stabilit.

Pacienții cu PKD sunt de obicei buni candidați pentru dializă și transplant. Uneori, rinichii sunt așa

Fig. 17.26 Imagini RMN ale rinichilor. [A] Rinichi normali.

B] Rinichi polichistici; desi marirea rinichilor este extrema, acest pacient a avut doar putin redus RFG.

mare că unul sau ambele trebuie îndepărtate pentru a face loc pentru un transplant renal. În caz contrar, cu excepția cazului în care sunt o sursă de durere sau infecție, de obicei sunt lăsate in situ.

Boala renală a bureților medular

Rinichiul burete medular este caracterizat de chisturi limitate la canalele colectoare papilare. Boala nu este moștenită și cauza ei este necunoscută. Pacienții se prezintă de obicei ca adulți cu calculi renali. Acestea sunt adesea recurente, iar măsurile preventive (p. 509) trebuie implementate dacă da, dar prognosticul este în general bun. Diagnosticul se pune ecografic sau IVU (Fig. 17.27). Se observă că mediul de contrast umple tubii dilatați sau chistici, care uneori sunt calcificați.

Boala renală chistică medulară

Acesta este un grup eterogen de tulburări moștenite, cunoscute sub numele de nefronoftiză la copii. Chisturile corticale mici sunt asociate cu distrugerea progresivă a nefronului. Variantele copilăriei se caracterizează prin sete și poliurie din cauza diabetului insipid nefrogen, adesea cu antecedente familiale de boală similară. Uneori, pacienții afectați sunt „pierdetori de sare”, ceea ce

agravează gradul de insuficiență renală. Chiar și atunci când sunt tratați corespunzător, insuficiența renală gravă este de obicei. Câteva dintre aceste afecțiuni sunt asociate cu distrofii retiniene și creier sau alte anomalii. Baza genetică a acestor tulburări este în curs de dezvoltare; sunt implicate mai multe gene.

Alte boli chistice

Sunt recunoscute o serie de alte boli chistice moștenite mai rare care au unele asemănări cu PKD, dar cauze genetice distincte. Rinichii displazici multichistici sunt adesea unilaterali și reprezintă o anomalie de dezvoltare întâlnită la copii. Majoritatea acestora par să involueze în timpul creșterii, lăsând un rinichi solitar la adulți. Boala renală chistică dobândită se poate dezvolta la pacienții cu un istoric foarte lung de insuficiență renală, inclusiv la cei care au avut mulți ani de dializă. Se asociază cu producția crescută de eritropoietină și uneori cu dezvoltarea carcinomului cu celule renale.

BOALA DE PIETRA RENALĂ

Boala de calcul renală este frecventă, afectând indivizi din toate țările și grupurile etnice. În Marea Britanie, prevalența este de aproximativ 1,2%, cu un risc pe tot parcursul vieții de a

dezvolta o piatră renală la vârsta de 60-70 de ani de aproximativ 7% la bărbați. În unele regiuni, riscul este mai mare, mai ales în țări precum Arabia Saudită, unde riscul pe parcursul vieții de a dezvolta o piatră renală la bărbații cu vârsta cuprinsă între 60 și 70 de ani este puțin peste 20%.

Fiziopatologia

Calculii urinari constau din agregate de cristale, care conțin de obicei calciu sau fosfat în combinație cu cantități mici de proteine și glicoproteine. Cel mai mult

17.46 Factori predispozanți pentru pietre la rinichi

Cauze de mediu și dietetice

Volume scăzute de urină: temperaturi ambientale ridicate, aport scăzut de lichide

Dieta: bogată în proteine, sodiu, calciu scăzut

Excreție mare de sodiu

Excreție mare de oxalat

Excreție mare de urati

Excreție scăzută de citrat

Cauze dobândite

Hipercalcemie de orice cauză (p. 767)

Boala ileală sau rezecție (crește absorbția oxalatului și excreția urinară)

Acidoză tubulară renală tip I (distală, p. 446)

Cauze congenitale și moștenite

Hipercalciurie familială

Rinichi medular buretat

cistinurie

Acidoza tubulara renala tip I (distal)

Hiperoxalurie primară

tipurile comune sunt rezumate în Caseta 17.45. Au fost identificați o serie de factori de risc pentru formarea calculilor renali (Caseta 17.46). În țările dezvoltate, totuși, majoritatea

calculilor apar la bărbați tineri sănătoși, la care investigațiile nu evidențiază o cauză predispozantă clară. Pietrele renale variază foarte mult ca mărime. Pot exista particule precum nisipul oriunde în tractul urinar sau pietre mari și rotunde în vezică. În țările în curs de dezvoltare, pietrele vezicii urinare sunt frecvente, în special la copii. În țările dezvoltate, incidența pietrelor la vezica urinară la copil este scăzută; pietrele renale la adulți sunt mai frecvente. Calculii de cerb umplu tot pelvisul renal și se ramifică în calice (Fig. 17.28); sunt de obicei asociate cu infecția și sunt compuse în mare parte din struvit. Depozitele de calciu pot fi prezente în tot parenchimul renal, dând naștere la calcificări fine în interiorul acestuia (nefrocalcinoză), în special la pacienții cu acidoză tubulară renală, hiperparatiroidism, intoxicație cu vitamina D și tuberculoză renală vindecată. Nefrocalcinoza corticală poate apărea în zonele de necroză corticală, de obicei după AKI în sarcină sau alte AKI severe.

Caracteristici clinice

Prezentarea clinică este foarte variabilă. Majoritatea pacienților cu litiază renală sunt asimptomatici, în timp ce alții prezintă durere, hematurie, ITU sau obstrucție a tractului urinar. O prezentare comună este cu acută

dureri de lombi care iradiază spre peretele abdominal anterior, împreună cu hematurie: un complex de simptome numit colică renală sau ureterală. Acest lucru este cel mai frecvent cauzat de obstrucția ureterală de către un calcul, dar aceleași simptome pot apărea în asociere cu o papilă renală deformată, tumoră sau cheag de sânge. Pacientul este brusc conștient de durere la nivelul lombului, care iradiază în jurul flancului până la inghin și adesea în testicul sau labium, în distribuția senzorială a primului nerv lombar. Durerea crește constant în intensitate pentru a atinge un vârf în câteva minute. Pacientul este neliniştit şi încearcă, în general, fără succes, să obţină alinare prin schimbarea poziţiei sau ritmul în cameră. Există paloare, transpirație și adesea vărsături. Pot apărea frecvență, disurie și hematurie. Durerea intensă dispare de obicei în 2 ore, dar poate continua fără încetare ore sau zile. Este de obicei constantă în timpul atacurilor, deși pot fi observate ușoare fluctuații de severitate. După un atac de colică renală, durerea surdă intermitentă la nivelul lombului sau spatelui poate persista câteva ore.

Investigatii

Pacienţii cu simptome de colică renală trebuie investigaţi pentru a determina dacă este prezentă sau nu o piatră, pentru a identifica localizarea acesteia și pentru a evalua dacă provoacă obstrucție. Aproximativ 90% dintre pietre conțin calciu și acestea pot fi vizualizate pe radiografia abdominală simplă, dar CTKUB este standardul de aur pentru diagnosticarea unei pietre în rinichi sau ureter, deoarece 99% sunt vizibile folosind această metodă. Alternativ, poate fi efectuată o IVU. Avantajul CTKUB față de IVU este că este mai sensibil și poate identifica pietrele non-radio-opace, cum ar fi cele care conțin acid uric și cistină. Când piatra se află în ureter, o UIV arată o excreție întârziată a contrastului din rinichi și un ureter care este dilatat până la piatră (Fig. 17.29). Ecografia poate arăta pietre

în rinichi și dilatarea pelvisului renal și a ureterului dacă piatra obstrucționează fluxul de urină; este util la pacientii instabili sau femeile tinere, la care expunerea la radiatii ionizante este nedorita.

Un set minim de investigații (caseta 17.47) trebuie efectuat la pacienții cu un prim calcul renal. The

randamentul unei investigații mai detaliate este scăzut și, prin urmare, de obicei rezervat pacienților tineri, celor cu calculi recurenți sau multipli sau celor cu prezentări complicate sau neașteptate. Analiza chimică a pietrelor este adesea utilă în definirea cauzei care stau la baza. Deoarece majoritatea pietrelor trec spontan prin tractul urinar, urina trebuie cernută timp de câteva zile după un episod de colică pentru a colecta calculul pentru analiză.

management

Tratamentul imediat al colicii renale este cu analgezie și antiemetice. Colica renală este adesea insuportabil de dureroasă și necesită o analgezie puternică; diclofenacul pe cale orală sau ca supozitor (100 mg) este adesea foarte eficient, urmat de morfină (10-20 mg) sau petidină (100 mg) intramuscular. Aproximativ 90% dintre pietrele cu diametrul mai mic de 4 mm trec spontan, dar doar 10% dintre pietrele cu diametrul mai mare de 6 mm, iar acestea pot necesita intervenție chirurgicală endoscopică (vezi mai jos). Pacienții cu calculi renali prezintă un risc ridicat de infecție; dacă se are în vedere o intervenție chirurgicală, aceasta trebuie acoperită cu antibiotice adecvate. Este necesară o acțiune imediată dacă infecția are loc în

17.48 Indicații de intervenție pentru îndepărtarea calculilor din urina stagnantă a tractului urinar proximal de calcul (pionefroză), și la pacienții cu rinichi solitar care dezvoltă anurie în asociere cu un calcul în ureter.

Pietrele care nu trec spontan prin tractul urinar ar putea avea nevoie să fie îndepărtate chirurgical sau fragmentate prin litotripsie cu unde de șoc extracorporală (ESWL), în care undele de șoc generate în afara corpului sunt concentrate pe piatră, rupând-o în bucăți mici care pot trece cu ușurință în ureter. Indicațiile de intervenție pentru îndepărtarea calculilor din tractul renal sunt rezumate în Caseta 17.48. Procedurile variază, în funcție de amplasament (Fig. 17.30).

Măsurile de prevenire a formării în continuare a pietrelor sunt ghidate de investigațiile din Caseta 17.47. Unele principii generale se aplică aproape fiecărui pacient cu calculi care conțin calciu (Caseta 17.49). Măsuri mai specifice

Fluid

Cel puțin 2 L pe zi (consum 3-4 L): verificați cu colectarea de urină de 24 de ore

Aport distribuit pe parcursul zilei (mai ales înainte de culcare)

Sodiu

Restricționați aportul

Proteină

Moderat, nu ridicat

Calciu

Menține un aport bun de calciu (calcul formează o sare insolubilă cu oxalatul alimentar, scăzând absorbția și excreția oxalatului)

Evitați suplimentele de calciu separate de mese (creșteți excreția de calciu fără a reduce excreția de oxalat)

Oxalat

Evitați alimentele bogate în oxalat (spanac, rubarbă)

Droguri

Îndepărtarea sau distrugerea cistoscopică

Îndepărtarea sau distrugerea endoscopică

Îndepărtarea sau distrugerea deschisă

Fig. 17.30 Opțiuni pentru îndepărtarea calculilor urinari. [A] Un pacient care suferă litotripsie cu unde de șoc extracorporală (ESWL). [B] Procedurile care sunt utilizate pentru îndepărtarea pietrelor din tractul urinar, prezentate în raport cu locul pietrei. Foarte rar, intervenția chirurgicală deschisă sau laparoscopică poate fi necesară pentru îndepărtarea pietrelor din tractul renal superior, dacă alte metode eșuează. (PCNL = nefrolitotomie percutanată)

se aplică unor tipuri. Calculii de urati pot fi preveniti prin alopurinol, dar rolul acestuia la pacientii cu calculi de calciu si excretie mare de urati este incert. Pietrele formate în cistinurie pot fi reduse prin terapia cu penicilamină. De asemenea, poate fi util să încercați să alcalinizați urina cu bicarbonat de sodiu, deoarece un pH ridicat descurajează formarea de calculi de urati și cistină.

DEFECTE IZOLATE ALE FUNCȚIEI TUBULARE

Au fost identificate un număr tot mai mare de tulburări care sunt cauzate de defecte specifice ale moleculelor transportoare exprimate în celulele tubulare renale. Doar cele mai comune sunt menționate aici. Glicozuria renală este un defect benign autozomal recesiv de reabsorbție tubulară a glucozei, cauzat de mutații ale co-transportatorului sodiu/glucoză SGLT2. Glucoza apare în urină în prezența unei concentrații normale de glucoză din sânge. Cistinuria este o afecțiune rară, în care reabsorbția cistinei, ornitinei, argininei și lizinei filtrate este defectuoasă. Este cauzată de mutații ale genei transportoare de aminoacizi SLC3A1. Concentrația mare de cistina în urină duce la formarea calculilor de cistina (p. 507).

Alte tulburări tubulare mai puțin frecvente includ rahitismul hipofosfatemic ereditar (p. 127 și 1128), în care reabsorbția fosfatului filtrat este redusă; diabet insipid nefrogen (p. 794), în care tubii sunt rezistenți la efectele vasopresinei; și sindroamele Bartter și Gitelman, în care există pierderea de sodiu și hipokaliemie (p. 440).

Termenul „sindrom Fanconi" este folosit pentru a descrie disfuncția tubulară proximală generalizată. Afecțiunea se prezintă de obicei cu fosfat și acid uric din sânge, glicozurie, aminoacidurie și acidoză tubulară renală proximală. Pe lângă cauzele nefritei interstițiale descrise mai sus, unele tulburări metabolice congenitale sunt asociate cu sindromul Fanconi, în special boala Wilson, cistoza și intoleranța ereditară la fructoză.

Acidoza tubulară renală descrie obiectivul final comun al unei varietăți de boli care afectează funcția tubulară renală distală (clasică sau de tip 1) sau proximală (tip 2). Aceste sindroame sunt descrise la pagina 446.

BOLI ALE SISTEMULUI COLECTOR ȘI URERELOR

Anomalii congenitale

Pot apărea diverse anomalii congenitale ale tractului urinar (Fig. 17.31); afectează mai mult de 10% dintre sugari. Dacă nu sunt imediat letale, acestea pot duce la complicații mai târziu în viață, inclusiv nefropatie obstructivă și CKD.

Rinichi unici

Aproximativ 1 din 500 de copii se naște cu un singur rinichi. Deși acest lucru este de obicei compatibil cu viața normală, poate fi asociat cu alte anomalii.

Ageneză/ displazie renală Rinichi ectopic Rinichi unic

obstrucție PUJ

Rinichi de potcoavă

Ureterul duplex

Ureterul ectopic

Megaureter

Ureterocel

Reflux vezico-ureteric

Valve uretrale

Fig. 17.31 Anomalii congenitale ale tractului urinar.

Ureterocel

Un ureterocel apare în spatele unui orificiu ureteral cu gaură de stifturi atunci când partea intramurală a ureterului se dilată și se umflă în vezică. Poate deveni foarte mare și poate provoca obstrucția tractului urinar inferior. Incizia orificiului orificiului ameliorează obstrucția.

Uretere ectopice și rinichi duplex

Ureterele ectopice apar cu duplicarea congenitală a unuia sau ambilor rinichi (rinichi duplex). Din punct de vedere al dezvoltării, ureterul are două ramuri principale și, dacă acest aranjament persistă, cele două uretere ale rinichilor duplex pot drena separat în vezică. Fragmentul polului inferior intră în vezică superior și lateral, în timp ce fragmentul polului superior intră în vezică inferomedial către ureterul fragmentului pol inferior sau, mai rar, în vagin sau veziculă seminal. Porțiunea polului inferior are un mecanism valvular ineficient, astfel încât urina trece în sus prin ureter în timpul micției (reflux vezico-ureteric, p. 504), în timp ce fragmentul polului superior este adesea asociat cu un ureterocel.

Megaureter obstructiv

În megaureterul obstructiv primar, există dilatare a ureterului în tot segmentul său, cu excepția terminalului, fără cauză evidentă și fără reflux vezico-ureteric. Pot fi necesare studii radiografice și de presiune/debit pentru a determina dacă există o obstrucție a fluxului de urină. Îngustarea ureterului și reimplantarea pot fi necesare.

Obstrucția joncțiunii pelvi-ureterului

Aceasta determină hidronefroză idiopatică și rezultă dintr-o obstrucție funcțională la joncțiunea ureterului cu pelvisul renal. Anormalitatea este probabil să fie congenitală și este adesea bilaterală. Se poate observa la foarte tineri

copii, dar hidronefroza grosolană se poate prezenta la orice vârstă. Prezentarea frecventă este durerea sau durerea renală prost definită, exacerbată prin consumul unor volume mari de lichide (criza Dietl). Rareori, este asimptomatic. Diagnosticul este adesea suspectat după ecografie sau IVU și poate fi confirmat cu o renogramă 99mTc-MAG3 urmată de diuretic. Tratamentul este excizia chirurgicală a PUJ și reanastomoză (pieloplastie), care acum poate fi efectuată laparoscopic. Sunt de asemenea posibile alternative mai puțin invazive, inclusiv dilatarea cu balon și pielotomia endoscopică, dar sunt în general mai puțin eficiente.

Fibroza retroperitoneală

Fibroza țesuturilor conjunctive retroperitoneale poate înconjura și comprima ureterul(i), provocând obstrucție. Fibroza este cel mai frecvent idiopatică, dar poate reprezenta o reacție la infecție, radiații sau anevrism de aortă, sau poate fi cauzată de cancer sau de o reacție medicamentoasă - metisergidă, de exemplu. Pacienții prezintă de obicei simptome prost definite de obstrucție ureterală. De obicei, există un răspuns în fază acută (CRP și ESR ridicate). Imagistica cu UVI sau CT evidențiază obstrucție ureterală cu deviație medială a ureterelor. Fibroza retroperitoneală idiopatică răspunde bine la corticosteroizi și poate răspunde mai lent la tamoxifen, dar stentarea ureterală este adesea necesară pentru a ameliora obstrucția. Neameliorarea indică necesitatea unei intervenții chirurgicale (ureteroliză) atât pentru ameliorarea obstrucției, cât și pentru a exclude malignitatea.

INFECȚII ALE CAIULUI URINAR

În sănătate, colonizarea bacteriană este limitată la capătul inferior al uretrei, iar restul tractului urinar este steril (vezi cap. 6). Tractul urinar se poate infecta cu diverse bacterii, dar cea mai comună este E. coli derivată din tractul gastrointestinal. Cea mai frecventă problemă de prezentare este cistita cu uretrita (denumită în general infecție a tractului urinar), dar aceasta este doar o parte a unui spectru de severitate (Caseta 17.50).

Infecția tractului urinar

Infecția tractului urinar (ITU) este termenul folosit pentru a descrie uretrita acută și cistita cauzate de un microorganism. Este o tulburare comună, reprezentând 1-3% din consultațiile din practica medicală generală. Prevalența ITU la femei este de aproximativ 3% la vârsta de 20 de ani, crescând cu aproximativ 1% în fiecare deceniu următor. La bărbați, ITU este mai puțin frecventă, cu excepția primului an de viață și la bărbații peste 60 de ani, când poate complica obstrucția ieșirii vezicii urinare.

Fiziopatologia

Urina este un mediu de cultură excelent pentru bacterii; în plus, uroteliul persoanelor susceptibile poate avea mai mulți receptori, la care tulpini virulente de E. coli devin aderente. La femei, ascensiunea organismelor în vezică este mai ușoară decât la bărbați; uretra este mai scurtă și absența secrețiilor prostatice bactericide poate fi relevantă. Actul sexual poate provoca traumatisme uretrale minore și poate transfera bacterii din perineu în vezică. Instrumentarea vezicii urinare poate introduce, de asemenea, organisme. Înmulțirea lui

Bacteriurie asimptomatică

Uretrita acută simptomatică și cistita

Pielonefrită acută (pag. 513)

Prostatita acuta (pag. 515)

Septicemia (de obicei bacterii Gram negative)

17.51 Factori de risc pentru infecția tractului urinar

Golire incompletă a vezicii urinare

Obstrucția ieșirii vezicii urinare

Mărirea benignă a prostatei Cancerul de prostată Strictura uretrală Reflux vezico-ureteric

Prolaps uterin

Corpuri străine

• Cateter uretral sau ureter • Stent de urolitiază

Pierderea apărării gazdei

Uretrita atrofica si vaginita la femeile aflate in postmenopauza

Diabet zaharat

organismele depinde apoi de o serie de factori, inclusiv dimensiunea inoculului și virulența bacteriilor. Condițiile care predispun la ITU sunt prezentate în Caseta 17.51.

Caracteristici clinice

Caracteristicile tipice ale cistitei și uretritei includ:

instalarea bruscă a frecvenței micțiunii și urgență

durere opăritoare în uretra în timpul micțiunii

(disurie)

durere suprapubiană în timpul și după micționare

dorinta intensa de a urina mai mult dupa mictiune, din cauza spasmului peretelui vezicii urinare inflamat (strangurie)

urină care poate apărea tulbure și are un miros neplăcut

hematurie microscopică sau vizibilă.

Simptomele sistemice sunt de obicei ușoare sau absente. Cu toate acestea, infecția în tractul urinar inferior se poate răspândi (vezi Caseta 17.50); Pielonefrita acută este sugerată de simptome sistemice proeminente cu febră, rigiditate, vărsături, hipotensiune arterială și dureri de lombi, pază sau sensibilitate și poate fi o indicație pentru spitalizare. Doar aproximativ 30% dintre pacienții cu pielonefrită acută au simptome asociate de cistită sau uretrita. Prostatita este sugerată de durere perineală sau suprapubiană, durere la ejaculare și sensibilitate prostatică la examen rectal.

Diagnosticul diferențial al simptomelor tractului urinar inferior include uretrita datorată bolilor cu transmitere sexuală, în special chlamydia (p. 422) sau sindromul Reiter (p. 1107). Unii pacienți, de obicei femei, au simptome care sugerează uretrita și cistită, dar nicio bacterie nu este cultivată din urină („sindromul uretral"). Explicațiile posibile includ infecția cu

organisme care nu sunt ușor de cultivat prin metode obișnuite (cum ar fi Chlamydia și anumiți anaerobi), bacteriurie intermitentă sau cu număr scăzut, reacție la articole de toaletă sau dezinfectanți, simptome legate de actul sexual sau vaginită atrofică post-menopauză.

Diagnosticul diferențial al pielonefritei acute include pielonefroza, apendicita acută, diverticulita, colecistita, salpingita, chistul ovarian rupt sau sarcina ectopică. În pielonefroza datorată obstrucției tractului urinar superior, pacienții se pot îmbolnăvi extrem de, cu febră, leucocitoză și hemoculturi pozitive. Cu un abces perinefric, există durere și sensibilitate marcate și adesea bombare a lombului pe partea afectată. Simptomele urinare pot fi absente în această situație și testul de urină poate fi negativ, neconținând nici celule de puroi, nici organisme.

Investigatii

O abordare a investigației este prezentată în Caseta 17.52. La o femeie altfel sănătoasă cu o singură infecție a tractului urinar inferior, urocultura înainte de tratament nu este obligatorie. Investigarea este totuși necesară la pacienții cu infecție recurentă sau după eșecul tratamentului inițial, în timpul sarcinii sau la pacienții susceptibili la infecții grave, cum ar fi cei imunodeprimați, cei cu diabet zaharat sau cateter permanent și persoanele în vârstă (caseta 17.53). Diagnosticul poate fi pus din combinația de caracteristici clinice tipice și anomalii ale analizei de urină. Majoritatea agenților patogeni urinari pot reduce nitrații la

nitriți, iar neutrofilele și nitriții pot fi de obicei detectați în infecțiile simptomatice prin teste de urină pentru esteraza leucocitară și, respectiv, nitriți. Absența atât a nitriților, cât și a esterazei leucocitelor în urină face ITU puțin probabilă. Interpretarea numărului de bacterii din urină și a ceea ce este un rezultat „semnificativ" al culturii se bazează pe probabilități. Urina prelevată prin aspirație suprapubiană trebuie să fie sterilă, astfel încât prezența oricăror organisme este semnificativă. Dacă pacientul are simptome și există neutrofile în urină, un număr mic de organisme este semnificativ. La pacienții asimptomatici, mai mult de 105 organisme/ml sunt de obicei considerate semnificative (bacteriurie asimptomatică, vezi mai jos).

Toți pacienții

Estimarea pe joja a nitriților, esterazei leucocitelor și glucozei

Microscopia/citometria urinei pentru globule albe, organisme

Cultură de urină

Sugari, copii și oricine are febră sau infecție complicată

Hemoleucograma completă; uree, electroliți, creatinină

Hemoculturi

Pielonefrită; masculi; copii; femeile cu infecții recurente

Ecografia tractului renal sau CT

Examen pelvin la femei, examen rectal la bărbați

Hematurie continuă sau altă suspiciune de leziune a vezicii urinare

Cistoscopie

Prevalența bacteriuriei asimptomatice: crește odată cu vârsta. Printre cele mai fragile în îngrijirea instituțională, aceasta crește la 40% la femei și 30% la bărbați.

Decizia de a trata: tratarea bacteriuriei asimptomatice nu ameliorează incontinența cronică și nici nu scade mortalitatea sau morbiditatea prin infecția urinară simptomatică. Riscă efecte adverse ale antibioticului și favorizează apariția organismelor rezistente.

Sursa de infecție: tractul urinar este cea mai frecventă sursă de bacteriemie la pacienții vârstnici internați în spital.

Incontinenta: incontinenta noua sau crescuta este o prezentare comuna a ITU la femeile in varsta.

Tratament: femeile aflate în postmenopauză cu simptome acute ale tractului urinar inferior pot necesita terapie mai mult de 3 zile.

Organismele tipice care cauzează ITU în comunitate includ E. coli derivată din tractul gastrointestinal (aproximativ 75% din infecții), Proteus spp., Pseudomonas spp., streptococii și Staphylococcus epidermidis. În spital, E. coli predomină în continuare, dar mai frecvent sunt Klebsiella sau streptococii. Anumite tulpini de E. coli au o tendință specială de a invada tractul urinar.

Investigațiile pentru detectarea factorilor de bază predispozanți pentru ITU sunt utilizate selectiv, cel mai frecvent la copii, bărbați sau pacienți cu infecții recurente (vezi Caseta 17.52).

management

Antibioticele sunt recomandate în toate cazurile de UTI dovedite (Caseta 17.54). Dacă s-a efectuat urocultură, tratamentul poate fi început în așteptarea rezultatului. Pentru infectia tractului urinar inferior, tratamentul de 3 zile este norma si este mai putin probabil sa induca modificari semnificative in flora intestinala decat terapia mai prelungita. Trimetoprimul este alegerea obișnuită pentru tratamentul inițial; cu toate acestea, între 10% și 40% dintre organismele care cauzează ITU sunt rezistente la trimetoprim, ratele mai scăzute fiind observate în practica comunitară. Nitrofurantoina, antibioticele chinolone precum ciprofloxacina și norfloxacina și cefalexina sunt, de asemenea, eficiente. Co-amoxiclav sau amoxicilină trebuie utilizate numai atunci când se știe că organismul este sensibil. Penicilinele și cefalosporinele sunt sigure de utilizat în timpul sarcinii, dar trebuie evitate trimetoprimul, sulfonamidele, chinolonele și tetraciclinele.

În cazul unei infecții mai severe, antibioticele trebuie continuate timp de 7-14 zile. Pacienții grav bolnavi pot necesita terapie intravenoasă cu o cefalosporină, chinolonă sau gentamicină timp de câteva zile (vezi Caseta 17.54), trecând ulterior la un agent oral.

De obicei, se recomandă un aport de lichide de cel puțin 2 L/zi, deși acest lucru nu se bazează pe dovezi și poate agrava simptomele disuriei.

ITU persistentă sau recurentă

Dacă organismul cauzator persistă la repetarea culturii în ciuda tratamentului, sau dacă există reinfectare cu orice organism după un interval, atunci este mai probabil să fie prezentă o cauză subiacentă (vezi Caseta 17.51) și se justifică o investigație mai detaliată (vezi Caseta 17.52). La femei, infecţiile recurente sunt frecvente şi

Măsuri profilactice care trebuie adoptate de femeile cu infecții urinare recurente

Aport de lichide de minim 2 l/zi

Golirea regulată completă a vezicii urinare

Igienă personală bună

Golirea vezicii urinare înainte și după actul sexual

Sucul de afine poate fi eficient

investigația este justificată numai dacă infecțiile sunt frecvente (trei sau mai multe pe an) sau neobișnuit de severe. ITU recurentă, în special în prezența unei cauze de bază, poate duce la leziuni renale permanente, în timp ce infecțiile necomplicate fac acest lucru rar (dacă vreodată) (vezi nefropatia cronică de reflux, p. 504).

Dacă o cauză subiacentă nu poate fi tratată, se poate folosi terapia cu antibiotice supresive (vezi Caseta 17.54) pentru a preveni reapariția și a reduce riscul de septicemie și afectare renală. Urina trebuie cultivată la intervale regulate; un regim de două sau trei antibiotice în secvență, care se rotește la fiecare 6 luni, este adesea folosit în încercarea de a reduce apariția organismelor rezistente. Alte măsuri simple pot ajuta la prevenirea recidivei (Caseta 17.55).

Bacteriurie asimptomatică

Aceasta este definită ca fiind mai mult de 105 organisme/ml în urina pacienților asimptomatici aparent sănătoși. Aproximativ 1% dintre copiii sub vârsta de un an, 1% dintre eleve, 0,03% dintre școlari și bărbați, 3% dintre femeile adulte neînsarcinate și 5% dintre femeile însărcinate au bacteriurie asimptomatică. Este din ce în ce mai frecventă la persoanele cu vârsta peste 65 de ani. Nu există dovezi că această afecțiune provoacă cicatrici renale la adulții care nu sunt însărcinați și au tractul urinar normal și, în general, tratamentul nu este indicat. Cu toate acestea, până la 30% vor dezvolta infecție simptomatică în decurs de 1 an. Tratamentul este necesar la sugari, la femeile însărcinate și la cei cu anomalii ale tractului urinar.

Bacteriurie legată de cateter

La pacienții cu cateter uretral, bacteriuria crește riscul de bacteriemie Gram-negativă de cinci ori. Bacteriuria este totuși comună și aproape universală în timpul cateterismului pe termen lung. Tratamentul este de obicei evitat la pacienții asimptomatici, deoarece acest lucru poate promova rezistența la antibiotice. Tehnica de inserare sterilă atentă este importantă, iar cateterul trebuie îndepărtat imediat ce nu este necesar.

Pielonefrită acută

Rinichii sunt infectați la o minoritate de pacienți cu ITU. Infectia renala acuta (pielonefrita) se prezinta ca o triada clasica de dureri de lombi, febra si sensibilitate la nivelul rinichilor. Bazinul renal este inflamat și mici abcese sunt adesea evidente în parenchimul renal (vezi Fig. 17.24C, p. 503).

Infecția renală este aproape întotdeauna cauzată de organisme care urcă din vezică, iar profilul bacterian este același ca și pentru infecția tractului urinar inferior (p. 512). Rareori, bacteriemia poate da naștere la abcese renale sau perinefrice, cel mai frecvent din cauza stafilococilor. Factorii predispozanți, cum ar fi chisturile sau cicatricile renale, facilitează infecția.

Rareori, pielonefrita acută este asociată cu necroza papilară. Fragmente de țesut papilar renal sunt trecute pe uretră și pot fi identificate histologic. Ele pot provoca obstrucție ureterală și, dacă aceasta apare bilateral sau într-un singur rinichi, poate duce la AKI. Factorii predispozanți includ diabetul zaharat, obstrucția urinară cronică, nefropatia analgezică și siclemia. O formă necrozantă de pielonefrită cu formare de gaze, „pielonefrită emfizematoasă”, este întâlnită ocazional la pacienții cu diabet zaharat. Pielonefrita xantogranulomatoasă este o infecție cronică care poate semăna cu cancerul renal. Se asociază de obicei cu obstrucție, se caracterizează prin acumularea de macrofage spumoase și în general necesită nefrectomie. Infecția chisturilor în boala polichistică de rinichi (p. 505) necesită un tratament antibiotic prelungit.

Investigațiile adecvate sunt prezentate în Caseta 17.52, iar managementul este descris mai sus și în Caseta 17.54. Rehidratarea intravenoasă poate fi necesară în cazuri severe. Dacă se suspectează o infecție complicată sau dacă răspunsul la tratament nu este prompt, urina trebuie recultivată și ecografia tractului renal trebuie efectuată pentru a exclude obstrucția tractului urinar sau o colectare perinefrică. Dacă este prezentă o obstrucție, trebuie luată în considerare drenajul prin nefrostomie percutanată sau stent ureteral.

Tuberculoză

Tuberculoza rinichilor și a tractului renal este secundară tuberculozei în altă parte (p. 688) și este rezultatul unei infecții transmise prin sânge. Initial, leziunile se dezvolta in cortexul renal; acestea pot ulcera în pelvisul renal și pot implica ureterele, vezica urinară, epididimul, veziculele seminale și prostata. Calcificarea în rinichi și formarea stricturilor în ureter sunt tipice.

Caracteristicile clinice pot include simptome de implicare a vezicii urinare (frecvență, disurie); hematurie (uneori macroscopică); stare de rău, febră, transpirații nocturne, lasitate și scădere în greutate; dureri de lombare; boli genitale asociate; și insuficiență renală cronică ca urmare a obstrucției tractului urinar sau a distrugerii țesutului renal.

Neutrofilele sunt prezente în urină, dar urocultura de rutină poate fi negativă („piurie sterilă”). Tehnici speciale de microscopie și cultură pot fi necesare pentru a identifica bacilii tuberculoși și sunt cel mai util efectuate pe probele de urină dimineața devreme. Implicarea vezicii urinare trebuie evaluată prin cistoscopie. Radiologia tractului urinar și o radiografie toracică pentru a căuta tuberculoza pulmonară sunt obligatorii. Chimioterapia antituberculoasă urmează regimuri standard (p. 693). Poate fi necesară o intervenție chirurgicală pentru ameliorarea obstrucției tractului urinar sau pentru îndepărtarea unui rinichi foarte sever infectat.

MĂRIRE BENIGNĂ DE PROSTATĂ

Mărirea benignă a prostatei (BPE) este extrem de frecventă. S-a estimat că aproximativ jumătate din toți bărbații cu vârsta de 80 de ani și peste vor avea simptome ale tractului urinar inferior asociate cu BPE. Hiperplazia benignă de prostată (HBP) este anomalia histologică care stă la baza BPE.

Fiziopatologia

Glanda prostatică crește în volum cu 2,4 cm3 pe an în medie de la vârsta de 40 de ani. Procesul începe în zona periuretrală (de tranziție) și implică atât țesutul glandular, cât și stromal într-un grad variabil. Cauza este necunoscută, deși BPE nu apare la pacienții cu hipogonadism, ceea ce sugerează că factorii hormonali pot fi importanți.

Caracteristici clinice

Simptomele primare ale BPE apar din cauza dificultății de a evacua urina din cauza obstrucției uretrei de către prostată; ele constau în ezitare, flux urinar slab și senzație de golire incompletă. Alte simptome includ frecvența urinară, urgența micțiunii și incontinența de urgență, deși acestea nu sunt specifice BPE. Unii pacienti se prezinta brusc cu retentie urinara acuta, cand sunt incapabili sa mictioneze si dezvolta o vezica urinara dureroasa. Acest lucru este adesea precipitat de consumul excesiv de alcool, constipație și infecția prostatică. Severitatea simptomelor poate fi stabilită utilizând chestionarul International Prostate Symptom Score (IPSS, Box 17.56), care servește ca un punct de plecare valoros pentru evaluarea pacientului. Odată ce o valoare de referință este stabilită, orice îmbunătățire sau deteriorare poate fi monitorizată în vizitele ulterioare. IPSS poate fi combinat cu un scor al calității vieții, în care pacienților li se pune următoarea întrebare „Dacă ar fi să vă petreceți restul vieții cu dvs.

17.56 Scorul internațional al simptomelor de prostată (IPSS)

starea urinară așa cum este acum, cum te-ai simți despre asta? Răspunsurile variază de la 0 (încântat) la 6 (îngrozitor).

Pacienții pot prezenta și retenție urinară cronică. Aici, vezica urinară se dilata încet din cauza golirii inadecvate pe o perioadă lungă de timp. Pacienții cu retenție cronică pot dezvolta și retenție acută: așa-numita retenție acută pe cronică. Această afecțiune se caracterizează prin distensia vezicii urinare fără durere, care poate duce la hidroureter, hidronefroză și insuficiență renală (retenție cronică de înaltă presiune). La examenul rectal digital, pacienții cu BPE au dovezi de mărire a prostatei cu o glandă netedă a prostatei. Examenul abdominal poate evidenția, de asemenea, dovezi de mărire a vezicii urinare la pacienții cu retenție urinară.

Investigatii

Diagnosticul BPE este unul clinic, dar debitele pot fi măsurate cu precizie cu un debitmetru și volumul prostatei prin ecografie transrectală (TRUS). Evaluarea obiectivă a obstrucției este posibilă prin urodinamică, dar acest lucru este rareori necesar. Dacă sunt prezente simptome sau semne, cum ar fi vezica palpabilă, enurezis nocturn, infecții recurente ale tractului urinar sau antecedente de calculi renali, trebuie evaluată funcția renală; dacă este anormală, trebuie efectuată screening-ul pentru dovezi de nefropatie obstructivă prin examinare cu ultrasunete.

management

Pacienții care prezintă retenție acută necesită tratament urgent și trebuie supuși imediat cateterizării pentru a ameliora obstrucția. Cei cu simptome ușoare până la moderate pot fi tratați cu medicamente (casetele 17.57 și 17.58). Tratamentele de primă linie sunt blocante ale receptorilor adrenergici a1A, cum ar fi tamsulosin, care reduc tonusul celulelor musculare netede din prostată și gâtul vezicii urinare, reducând astfel obstrucția. Inhibitorii 5a-reductazei, finasterida și dutasterida, inhibă conversia testosteronului în dihidrotestosteronul mai puternic din prostată și astfel provoacă micșorarea prostatei. Această clasă de medicamente este indicată la pacienții cu o dimensiune estimată a prostatei mai mare de 30 g sau un antigen specific prostatic (PSA) mai mare de 1,4 pg/l. Pacienții care nu răspund la un singur medicament pot fi tratați cu o combinație de a-blocante și inhibitori ai 5a-reductazei, deoarece acest lucru este mai eficient decât oricare dintre agenții singuri. Simptomele care sunt rezistente la terapia medicală necesită tratament chirurgical pentru a îndepărta o parte din țesutul de prostată care cauzează obstrucția uretrale. Acest lucru se realizează de obicei prin rezecția transuretrală a prostatei (TURP), dar enuclearea prostatei cu laserul holmiu este la fel de eficientă și are potențial mai puține complicații. Operația deschisă este rareori necesară, cu excepția cazului în care glanda este foarte mare.

Prostatita

Această afecțiune se datorează inflamației glandei prostatei. Prostatita bacteriană acută sau cronică poate fi cauzată de infecția cu aceleași bacterii care sunt asociate cu ITU (p. 511), dar prostatita poate fi, de asemenea, „nebacteriană”, caz în care niciun organism nu poate fi cultivat din urină. Acest lucru este cunoscut și sub numele de sindrom de durere pelvină

cronică. Caracteristicile clinice ale prostatitei includ frecvența, disuria, ejaculare dureroasă, dureri perineale sau inghinale, dificultăți la urinare și, în cazul bolilor acute, tulburări sistemice considerabile. Prostata este mărită și sensibilă. Prostatita bacteriană este confirmată de o cultură pozitivă din urină sau din secreții uretrale obținute în urma masajului prostatic, iar tratamentul de elecție este trimetoprim sau un antibiotic chinolon. Este necesar un curs de 4-6 săptămâni (vezi Caseta 17.54). Tratamentul sindromului durerii pelvine cronice este o provocare, dar unii pacienți răspund la o combinație de a-blocante, AINS și amitriptilină.

TUMORI ALE RINCHIILOR ȘI ALE CAIULUI URINAR

Prostata < 30 g: blocante ale receptorilor a-adrenergici

Prostată > 30 g: inhibitori de 5a-reductază ± blocanți ai receptorilor a-adrenergici

Chirurgical

Rezecția transuretrală a prostatei (TURP)

Enuclearea cu laser holmiu

Prostatectomie deschisă

17.58 Managementul medical al prostatei benigne „Mărirea Vl

„Blocantele orale ale receptorilor a-adrenergici produc o îmbunătățire rapidă a fluxului urinar la 60-70% dintre pacienți. Inhibitorul de 5a-reductază, finasterida, provoacă contracția lentă a glandelor mari de prostată, cu ameliorarea simptomelor.

Clifford GM, et al. Eur Urol 2000; 38:2-19.

Boyle R, și colab. Urologie 2001; 58:717-722. Mai multe tumori maligne pot afecta rinichii și tractul urinar, inclusiv adenocarcinomul renal, carcinomul vezicii urinare, carcinomul de prostată și tumorile testiculelor și penisului. Tractul urogenital poate fi afectat și de tumori benigne și depozite tumorale secundare, care pot provoca uropatie obstructivă.

Adenocarcinom renal

Adenocarcinomul renal este de departe cea mai frecventă tumoare malignă a rinichilor la adulți, reprezentând 2,5% din toate cancerele la adulți, cu o prevalență de 16 cazuri la 100 000 de locuitori. Este de două ori mai frecventă la bărbați decât la femele. Incidența maximă este între 65 și 75 de ani și este mai puțin frecventă înainte de 40. Tumoarea provine din celulele tubulare renale. Hemoragia și necroza conferă suprafeței tăiate un aspect amestecat caracteristic galben-auriu și roșu (Fig. 17.32B). Din punct de vedere microscopic,

carcinoamele cu celule clare sunt cel mai frecvent subtip histologic (85%), tumorile papilare, cromofobe și ale canalului colector formând restul de 15%. Cu celula limpede

carcinoame, există răspândirea precoce a tumorii în pelvisul renal, provocând hematurie și de-a lungul venei renale, extinzându-se adesea în vena cavă inferioară. Invazia directă a țesuturilor perinefrice este frecventă. Raspandirea limfatica la nodulii para-aortici are loc, in timp ce metastazele sangvine (care pot fi solitare) se dezvolta cel mai frecvent in plamani, oase si creier.

Caracteristici clinice

La 50% dintre pacienți, tumorile renale asimptomatice sunt identificate ca o constatare incidentală în timpul investigațiilor imagistice efectuate din alte motive. Dintre pacienții simptomatici, aproximativ 60% prezintă hematurie, 40% cu dureri de lombi și 25% cu o masă; aproximativ 10% prezintă o triadă de durere, hematurie și o masă. Poate fi prezentă o gamă remarcabilă de efecte sistemice, inclusiv febră, VSH crescut, policitemie, tulburări de coagulare, hipercalcemie și anomalii ale proteinelor plasmatice și ale testelor funcției hepatice. Pacientul se poate prezenta cu pirexie de origine necunoscută sau, rar, cu neuropatie. Unele dintre aceste efecte sistemice sunt cauzate de secreția de produse de către tumoră, cum ar fi renina, eritropoietina, proteina înrudită cu PTH (PTHrP) și gonadotrofinele. Efectele dispar atunci când tumora este îndepărtată, dar pot reapărea atunci când se dezvoltă metastaze și astfel pot fi utilizate ca markeri ai activității tumorii.

Investigatii

Ecografia este investigația de primă alegere și permite diferențierea între tumora solidă și chisturile renale simple. Dacă rezultatele sugerează o tumoră, trebuie efectuată CT a abdomenului și toracelui cu contrast (vezi Fig. 17.32A). Pentru tumorile cu diametrul mai mare de 3 cm, fără semne de răspândire metastatică și când natura leziunii este incertă, se poate folosi ecografie sau biopsie ghidată de CT pentru a evita nefrectomia pentru boala benignă.

management

Nefrectomia radicală care include învelișul fascial perirenal și ganglionii limfatici para-aortici ipsilaterali este tratamentul de elecție. Nefrectomia este de obicei efectuată laparoscopic, cu rezultate echivalente cu intervenția chirurgicală deschisă. Nefrectomia parțială este recomandată pentru tumorile de 4 cm sau mai puțin, deoarece există o incidență mai mică a morbidității cardiace și renale. Pacienții cu risc operator ridicat, care au tumori mici, pot fi, de asemenea, tratați percutanat prin crioablație sau ablație cu radiofrecvență. Chirurgia poate juca, de asemenea, un rol în tratamentul metastazelor solitare, deoarece acestea pot rămâne singure pentru perioade lungi de timp și excizia poate fi utilă.

Adenocarcinomul renal este rezistent la majoritatea agenților chimioterapeutici. Timp de mulți ani, terapia cu citokine cu interferon și interleukină-2 a fost utilizată în cancerul renal

metastatic, dar, în ultimii ani, au fost introduse două noi clase de medicamente țintite și sunt acum pilonul terapiei. Aceștia sunt inhibitorii tirozin kinazei, sunitinib și pazopanib, și ținta mamiferelor a inhibitorilor rapamicinei (mTOR), temsirolimus și everolimus.

În anii precedenți, pacienții care s-au prezentat cu metastaze la distanță au fost tratați cu nefrectomie citoreductivă, în care nefrectomia a fost cuplată cu tratament sistemic cu citokine, deoarece s-a dovedit a îmbunătăți supraviețuirea în comparație cu oricare dintre tratamentele izolate. În prezent, nu este clar dacă acest beneficiu de supraviețuire mai prevalează cu agenții mai noi menționați mai sus.

Studiile care precedă introducerea acestor noi agenți arată că, dacă tumora este limitată la rinichi, supraviețuirea la 5 ani este de 75%, dar aceasta scade la 5% atunci când există metastaze la distanță.

Tumorile uroteliale

Tumorile care apar din epiteliul de tranziție al tractului renal pot afecta pelvisul renal, ureterul, vezica urinară sau uretra. Sunt rare la vârsta sub 40 de ani, afectează bărbații de aproximativ 3-4 ori mai frecvent decât femeile și reprezintă aproximativ 3% din toate tumorile maligne. Vezica urinară este de departe locul cel mai frecvent afectat. Deși aproape toate tumorile sunt carcinoame cu celule tranziționale, carcinomul scuamos poate apărea în uroteliul care a suferit metaplazie, de obicei în urma unei inflamații cronice sau iritații datorate calculilor sau schistosomiazei. The

Fig. 17.33 Carcinom cu celule tranziționale al vezicii urinare. Stadiile sunt prezentate de la carcinomul in situ (Cis) la tumora invazivă care progresează dincolo de vezică și prostată (T4b).

apariția unei tumori cu celule tranziționale variază de la o structură papilară delicată cu prognostic relativ bun până la o masă ulceroasă solidă în boala mai agresivă (Fig. 17.33).

Fiziopatologia

Factorii de risc includ fumatul de țigări și expunerea la agenți cancerigeni industriali, cum ar fi aminele aromatice, coloranții de anilină și aldehidele. Procesele inflamatorii cronice, cum ar fi schistosomiaza și pietrele cronice ale vezicii urinare, predispun la carcinoame scuamoase prin determinarea metaplaziei scuamoase.

Caracteristici clinice

Peste 80% dintre pacienți prezintă hematurie nedureroasă, vizibilă. Trebuie să presupunem că o astfel de sângerare este de la o tumoare până la proba contrarie (p. 474). Tumorile ureterului sau vezicii urinare pot provoca, de asemenea, simptome de obstrucție, în funcție de locul de afectare, iar tumorile vezicii urinare prezintă disurie sau simptome de depozitare. Examenul fizic este de obicei neremarcabil, cu excepţia pacienţilor cu boală foarte avansată, când examenul bimanual poate evidenția o masă palpabilă.

Investigatii

Cistoscopia (de obicei cistoscopia flexibilă sub anestezie locală) este obligatorie pentru evaluarea vezicii urinare în cazuri de hematurie sau suspiciune de cancer vezical. Imagistica tractului urinar superior (urografia CT este standardul de aur, dar IVU și ultrasunetele renale sunt, de asemenea, acceptabile) este, de asemenea, importantă pentru a exclude anomalii ale rinichilor, ureterelor și pelvisului renal la pacienții cu hematurie. Dacă se observă un defect suspect pe CTU sau IVU în ureter sau pelvis renal, sunt necesare ureteropielogramă retrogradă, ureteroscopie și biopsie. Dacă se găsesc dovezi ale unei tumori uroteliale invazive solide, trebuie efectuată CT a abdomenului, pelvisului și toracelui ca procedură de stadializare.

management

Majoritatea tumorilor vezicii urinare sunt leziuni superficiale de grad scăzut care pot fi tratate cu succes endoscopic prin rezecția transuretrală a tumorii. Chimioterapia intravezicală cu mitomicină C este de obicei administrată ca tratament unic după rezecție pentru a preveni reapariția tumorii sau poate fi administrată ca un curs prelungit pentru a trata mai multe tumori ale vezicii urinare de grad scăzut. Pacienții cu carcinom in situ au un risc ridicat de progresie spre cancer invaziv. Acești pacienți răspund adesea bine la tratamentul intravezical cu bacil Calmette-Guerin (BCG), dar poate fi necesar și un tratament mai radical dacă acesta nu are succes. După tratamentul inițial și eliminarea endoscopică a tumorilor vezicii urinare, sunt necesare cistoscopii de control regulat pentru a căuta dovezi de recidivă. Pacienții cu recidive ale bolii superficiale pot fi de obicei tratați prin rezecție și diatermie ulterioară, dar dacă aceasta nu reușește, poate fi necesară o chistectomie.

Managementul tumorilor invazive ale vezicii urinare implică cistectomia radicală cu devierea urinară într-un conduct ileal incontinent sau într-o pungă intestinală cateterizată continentală; acesta din urmă este de obicei rezervat pacienţilor cu vârsta sub 70 de ani.

Prognosticul tumorilor vezicii urinare depinde de stadiul și gradul tumorii. Aproximativ 5% dintre pacienții cu cancer de vezică superficială de grad scăzut progresează pentru a dezvolta invazia mușchiului vezicii urinare, comparativ cu aproximativ 50% dintre cei cu cancer de vezică superficială de grad înalt. În ansamblu, supraviețuirea la 5 ani pentru pacienții cu cancer de vezică urinară invaziv muscular de oricare grad este de aproximativ 50-70%.

Carcinomul cu celule tranziționale al pelvisului renal și al ureterului este de obicei tratat prin nefroureterectomie deschisă sau laparoscopică, dar dacă tumora este solitară și de grad scăzut, poate fi tratată endoscopic.

Cancer de prostată

Cancerul de prostată este cea mai frecventă malignitate la bărbaţi din Marea Britanie, cu o prevalență de 105 la 100 000 de locuitori. Este, de asemenea, comună în nordul Europei și în SUA (în special în populația de culoare), dar este rar în China și Japonia. Apare rar înainte de vârsta de 50 de ani și are o vârstă medie la prezentare de 70 de ani.

Fiziopatologia

Cancerele de prostată tind să apară în zona periferică a prostatei și aproape toate sunt adenocarcinoame. Răspândirea metastatică la ganglionii limfatici pelvieni apare precoce, iar metastazele osoase, în special la nivelul coloanei vertebrale lombare și pelvisului, sunt frecvente. Se știe că factorii genetici joacă un rol important în patogeneză și s-a descoperit că loci predispozanţi multipli predispun la boală în studiile de asociere la nivelul genomului. Un istoric familial de cancer de prostată crește foarte mult șansele unui bărbat de a dezvolta boala. Se pare că diferențele de incidență între diferitele grupuri etnice pot fi explicate de factori genetici.

Caracteristici clinice

Majoritatea pacienților fie sunt asimptomatici, fie prezintă simptome ale tractului urinar inferior care nu se pot distinge de mărirea benignă a prostatei. La examenul rectal digital (DRE), prostata se poate simți nodular și dur, iar șanțul median poate fi pierdut, dar până la 45% dintre tumori sunt impalpabile. Simptome și semne datorate

metastazele sunt mult mai puțin frecvente la prezentarea inițială, dar pot include dureri de spate, scădere în greutate, anemie și obstrucție a ureterelor.

Investigatii

Măsurarea nivelurilor de PSA într-o probă de sânge periferic, împreună cu DRE, este piatra de temelie a diagnosticului. Înainte de un test PSA, bărbații ar trebui să primească consiliere atentă cu privire la limitările testului: și anume, un nivel normal nu exclude cancerul de prostată; o valoare mare nu confirma diagnosticul dar va deschide o discutie despre biopsie. Necesitatea tratamentului radical al cancerului de prostată localizat încă nu este stabilită; tratamentele radicale au un potențial semnificativ de morbiditate și mortalitate; iar identificarea precoce și tratamentul cancerului de prostată pot salva vieţi. Dovezile actuale sugerează că screening-ul populației pentru cancerul de prostată cu PSA are o valoare limitată, în parte datorită faptului că peste 1000 de pacienţi ar trebui să fie testaţi pentru a vindeca un bărbat de cancer de prostată. Persoanele suspectate de cancer de prostată, pe baza unui PSA crescut și/sau DRE anormal, ar trebui să fie supuse biopsiilor de prostată ghidate cu ultrasunete transrectal. Aproximativ 40% dintre pacienții cu un PSA seric de 4,0-

10 ug/L sau mai mult vor avea cancer de prostată la biopsie, deși 25% dintre pacienții cu un PSA mai mic de 4 ng/mL pot avea și cancer de prostată. Ocazional, un mic focar de tumoră este găsit incidental la pacienții supuși rezecției transuretrale a prostatei pentru hiperplazie benignă. Dacă diagnosticul de cancer de prostată este confirmat, stadializarea trebuie efectuată prin RMN pelvin pentru a evalua prezența și amploarea implicării locale. O scanare osoasă izotopică trebuie efectuată dacă se suspectează metastaze la distanță (rar dacă PSA este sub 20 ng/ml); niveluri foarte ridicate de PSA seric (> 100 ng/mL) indică aproape întotdeauna metastaze osoase la distanță. După diagnostic, evaluarea în serie a nivelurilor de PSA este utilă pentru monitorizarea răspunsului la tratament și a progresiei bolii.

management

Tumora limitată la prostată este potențial vindecabilă prin prostatectomie radicală, radioterapie radicală sau brahiterapie (implantarea de particule radioactive mici în prostată). Aceste opțiuni trebuie luate în considerare numai la pacienții cu speranță de viață mai mare de 10 ani. Pacienții cărora se constată că au focare mici de tumoră nu necesită tratament specific, dar trebuie urmăriți periodic cu PSA, DRE și un program de biopsii; aceasta este cunoscută sub numele de supraveghere activă. Cancerul de prostată, ca și cancerul de sân, este sensibil la hormonii steroizi; Cancerul de prostată metastatic este tratat prin depleția androgenică, implicând fie intervenții chirurgicale (orhiectomie), fie, mai frecvent, medicamente supresoare de androgeni (caseta 17.59). Blocanții receptorilor de androgeni, cum ar fi bicalutamida sau acetatul de ciproteronă, pot preveni, de asemenea, creșterea celulelor tumorale. Analogii hormonului de eliberare a gonadotrofinei (GnRH), cum ar fi goserelina, ocupă continuu receptorii hipofizari, împiedicându-i să răspundă la impulsurile GnRH care stimulează în mod normal hormonul luteinizant (LH) și hormonul foliculostimulant (FSH). Acest lucru determină inițial o creștere a testosteronului înainte de a produce o reducere prelungită și, din acest motiv, doza inițială trebuie acoperită cu un blocant al receptorilor de androgeni pentru a preveni apariția unei erupții tumorale.

EBM 17.59 Manipularea hormonală în cancerul de prostată

„Reducerea nivelului circulant de testosteron (fie prin castrare, fie prin medicație) are ca rezultat o rată inițială de răspuns de 70%. Blocarea androgenică suplimentară produce o mică creștere a supraviețuirii, dar cu o calitate mai slabă a vieții.

Huggins C, și colab. Arch Surg 1941; 43:209.

Huggins C. Cancer Res 1967; 27:1925-1930.

Schmitt B, și colab. Blocarea androgenică maximă pentru cancerul de prostată avansat. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 1999, numărul 2. Art. nu. CD001526.

Pentru mai multe informații: www.cochrane.org/cochrane-reviews

O mică parte dintre pacienți nu răspund la tratamentul endocrin. Un număr mai mare răspunde timp de un an sau doi, dar apoi boala progresează. Chimioterapia cu docetaxel poate fi apoi eficientă și poate oferi un avantaj modest de supraviețuire (aproximativ 3 luni). Radioterapia este utilă pentru durerile osoase localizate, dar baza tratamentului rămâne controlul durerii prin analgezie (p. 286). Cu condiția ca pacienții să nu decedeze din altă cauză, rata de supraviețuire la 10 ani a pacienților cu tumori localizate pe prostată este de 95%, dar dacă sunt prezente metastaze, aceasta scade la 10%. Speranța de viață nu este redusă la pacienții cu focare mici de tumoră.

Tumorile testiculare

Tumorile testiculare sunt mai puțin frecvente, cu o prevalență de 5 cazuri la 100 000 de locuitori. Apar în principal la bărbați tineri cu vârsta cuprinsă între 20 și 40 de ani. Ele secretă adesea a-fetoproteină (AFP) și Ș-gonadotropină corionica umană (Ș-hCG), care sunt markeri biochimici utili atât pentru diagnostic, cât și pentru prognostic. Seminomul și teratomul reprezintă 85% din toate tumorile testiculului. Tumorile cu celule Leydig sunt mai puțin frecvente.

Seminoamele apar din tubulii seminiferi și reprezintă o malignitate relativ scăzută. Cu toate acestea, metastazele pot apărea prin răspândire limfatică și implică de obicei plămânii.

Teratoamele apar din celulele germinale primitive și tind să apară la o vârstă mai mică decât seminoamele. Ele pot conține cartilaj, oase, mușchi, grăsime și o varietate de alte țesuturi și sunt clasificate în funcție de gradul de diferențiere. Tumorile bine diferențiate sunt cele mai puțin agresive; la cealaltă extremă, teratomul trofoblastic este foarte malign. Ocazional, teratomul și seminomul apar împreună.

Tumorile cu celule Leydig sunt de obicei mici și benigne, dar secretă estrogeni, ducând la prezentarea cu ginecomastie (p. 762).

Caracteristici clinice și investigații

Prezentarea comună este descoperirea accidentală a unui nodul testicular nedureros, deși unii pacienți se plâng de o durere testiculară.

Toate nodulele scrotale suspecte ar trebui să fie analizate cu ultrasunete. Nivelurile serice de AFP și Ș-hCG sunt crescute în boala extinsă. Estradiolul poate fi crescut, suprimând hormonul luteinizant (LH), hormonul foliculostimulant (FSH) și testosteronul. Stadializarea precisă se bazează pe CT a plămânilor, ficatului și zonei retroperitoneale.

Management și prognostic

Tratamentul principal este orhiectomia chirurgicală. Tratamentul ulterior depinde de tipul histologic și stadiul. Radioterapia este tratamentul de elecție pentru seminomul în stadiu incipient. Teratomul limitat la testicule poate fi tratat conservator, dar cancerele mai

avansate sunt tratate cu chimioterapie, de obicei combinația de bleomicina, etoposidă și cisplatină. Urmărirea se face prin CT și evaluarea AFP și Ş-hCG. Disecția ganglionilor limfatici retroperitoneali este acum efectuată doar pentru mase ganglionare reziduale sau recurente.

Rata de supraviețuire la 5 ani pentru pacienții cu seminom este de 90-95%. Pentru teratoame, supraviețuirea la 5 ani variază între 60% și 95%, în funcție de tipul tumorii, stadiul și volumul.

Sindroame tumorale moștenite care afectează tractul renal

Unele afecțiuni mai puțin frecvente moștenite autozomal dominant sunt asociate cu multiple tumori renale la viața adultă. În scleroza tuberoasă (p. 1302), înlocuirea țesutului renal cu angiomiolipomi multipli (tuberculi) poate provoca ocazional insuficiență renală la adulți. Alte organe afectate includ pielea (adenom sebaceum pe față) și creierul (care provoacă convulsii și retard mental). Sindromul von Hippel-Lindau (p. 1216) este legat de multiple chisturi renale, adenoame renale și adenocarcinom renal. Alte organe afectate includ sistemul nervos central (hemangioblastoamele) și suprarenalele (feocromocitomul).

IMPLICAREA RENALĂ ÎN CONDIȚII SISTEMICE

Rinichii pot fi implicați direct într-o serie de boli multisistem sau afectați secundar de boli ale altor organe. Implicarea poate fi la nivel prerenal, renal (glomerular sau interstițial) sau postrenal. Multe dintre boli sunt descrise în alte secțiuni ale acestui capitol sau în alte capitole ale cărții.

Diabet zaharat

Diabetul zaharat este cea mai frecventă cauză de CKD în țările dezvoltate. La pacienții cu diabet zaharat, există un avans constant de la microalbuminurie la proteinuria dipstick-pozitivă și o progresie către insuficiență renală, așa cum este descris la pagina 830. Puțini pacienți necesită biopsie renală pentru a stabili diagnosticul, dar caracteristicile atipice sau progresia ar trebui să conducă la suspiciunea că ar putea fi prezentă o afecțiune alternativă.

Managementul cu inhibitori ai ECA și alți agenți hipotensivi pentru a încetini progresia este descris la pagina 831 și a fost dramatic eficient. La unii pacienți, proteinuria poate fi eradicată și progresia complet oprită, chiar dacă funcția renală este anormală.

Boala hepatico-renală

Disfuncția hepatică severă poate provoca un tip de insuficiență renală mediată hemodinamic, sindromul hepatorenal, descris la pagina 940. Pacienții cu boală hepatică cronică sunt, de asemenea, predispuși să dezvolte AKI (acută).

Implicarea renală în afecțiuni sistemice

necroza tubulară) ca răspuns la insulte relativ minore, inclusiv sângerări și infecții. Astfel de pacienți sunt adesea dificil de tratat prin dializă și au un prognostic prost. Acolo unde tratamentul este justificat - de exemplu, dacă există o șansă bună de recuperare sau de transplant de ficat - tratamentele lente sau continue sunt mai puțin susceptibile de a precipita sau exacerba encefalopatia hepatică. Nefropatia IgA (p. 500) este mai frecventă la pacienții cu boală hepatică.

Sindromul pulmonar-renal

Sindromul pulmonar-renal este o prezentare dramatică cu insuficiență renală și respiratorie care nu se explică prin exces de lichid intravascular sau prin pneumonie severă; apare în boala Goodpasture (anti-GBM) și vasculita vaselor mici (vezi mai jos). Există și alte cauze mai puțin frecvente ale unui sindrom similar, inclusiv otrăvirea cu erbicidul paraquat.

Boli maligne

Rinichiul poate fi afectat în multe moduri diferite la pacienții cu boală malignă (caseta 17.60). Poate să apară implicarea directă a rinichilor sau a altor părți ale tractului urinar, determinând uropatie obstructivă și poate apărea glomerulonefrită, probabil ca rezultat al unei reacții imunologice la tumoră. Hipercalcemia poate fi cauzată de producția de proteine legate de hormonul paratiroidian (PTHrP) de către tumori, în timp ce tratamentul leucemiei și limfomului poate fi uneori complicat de leziuni renale nefritice interstițiale și acute din cauza eliberării acidului uric din celulele tumorale necrotice. În cele din urmă, în mielom și alte gamapatii monoclonale, insuficiența renală poate apărea ca urmare a efectelor nefrotoxice ale lanțurilor ușoare de imunoglobuline eliberate de tumoare.

Efectele renale ale tumorilor maligne

Implicarea directă

Adenocarcinom renal • Carcinom cervical

Tumori uroteliale • Limfom

Reacție imună

Glomerulonefrita*

Consecințe metabolice

Hipercalcemie • Nefropatie cu acid uric

Efectele de la distanță ale produselor tumorale

Lanțuri ușoare în mielom

— În special nefropatia membranoasă.

Vasculita sistemica

Vasculita cu vase mici (p. 1115) afectează în mod obișnuit rinichii, cu afectarea rapidă și profundă a funcției glomerulare. Histologic, există o glomerulonefrită inflamatorie focală, de obicei cu necroză focală (vezi Caseta 17.39, p. 499 și Fig. 17.22, p. 498) și adesea cu modificări în semilună. În mod obișnuit, pacientul este bolnav sistemic cu un răspuns în fază acută, pierdere în greutate și artralgie. La unii pacienți, poate apărea hemoragie pulmonară, care poate pune viața în pericol. În altele, se prezintă ca o tulburare cu rinichi limitat, cu

edm 17.61 Rolul rituximabului în vasculita asociată ANCA

„Studiul RAVE a comparat eficacitatea rituximabului și a ciclofosfamidei orale pentru inducerea remisiunii la 197 de pacienți cu vasculită asociată ANCA cu afectare renală și/sau pulmonară. Ambele grupuri au primit glucocorticoizi în doze mari. Regimul pe bază de rituximab a fost neinferior regimului pe bază de ciclofosfamidă la inducerea remisiunii și a fost superior la pacienții cu antecedente de boală recidivante. Rituximab a fost la fel de eficient ca ciclofosfamida în tratamentul bolii renale majore și al hemoragiei alveolare. Nu au existat diferențe semnificative între grupurile de tratament în ceea ce privește doza de glucocorticoizi sau evenimentele adverse.

• Piatra JH. N Engl J Med 2010; 363(3):221-232.

deteriorarea rapidă a funcției renale și nefrita semilună.

Cea mai importantă cauză este vasculita pozitivă a anticorpilor citoplasmatici antineutrofili (ANCA) (p. 1118). Sunt recunoscute două subtipuri. Poliangeita microscopică (MPA) se prezintă de obicei cu glomerulonefrită și hemoragie pulmonară, împreună cu afectare gastrointestinală și neuropatie, în timp ce poliangeita cu granulomatoză (cunoscută și sub denumirea de granulomatoză Wegener) se prezintă de obicei cu glomerulonefrită și leziuni granulomatoase care afectează pasajele nazale pulmonare. Testarea serologică pentru mieloperoxidază (MPO) și proteinază 3 (PR3) este de obicei pozitivă, dar acești anticorpi nu sunt specifici și ar trebui să se obțină o biopsie a țesutului afectat, dacă este posibil, pentru a confirma diagnosticul.

Tratamentul standard al glomerulonefritei asociate cu vasculita sistemică este glucocorticoizii în doze mari combinate cu ciclofosfamidă puls sau micofenolat mofetil (p. 1118). Studii recente indică faptul că rituximabul (p. 1103), atunci când este combinat cu steroizi în doze mari, este la fel de eficient ca ciclofosfamida orală și steroizii în doze mari în tratamentul vasculitei asociate ANCA (Caseta 17.61). Schimbul de plasmă poate oferi beneficii suplimentare la pacienții cu leziuni renale progresive care nu răspund în mod adecvat la terapia imunosupresoare.

Glomerulonefrita secundară vasculitei poate fi observată rar și în artrita reumatoidă, LES și crioglobulinemie, deși LES implică de obicei rinichiul în moduri diferite (vezi mai jos).

Vasculita cu vase medii până la mari, cum ar fi poliarterita nodoasă, p. 1117), nu provoacă glomerulonefrită, dar poate provoca hipertensiune arterială, infarct renal sau hematurie dacă sunt implicate vasele renale.

Lupus eritematos sistemic

Afectarea renală subclinică, cu hematurie și proteinurie de nivel scăzut, dar funcție renală minimă sau normală, este frecventă în lupusul eritematos sistemic (LES). De obicei, aceasta se datorează bolii glomerulare, deși poate apărea și nefrita interstițială, în special la pacienții cu sindroame de suprapunere, cum ar fi boala mixtă a țesutului conjunctiv și sindromul Sjogren (p. 499 și Figura 17.21 (p. 497)).

Aproape orice tipar histologic de boală glomerulară poate fi observat în LES, iar prezentarea clinică variază de la glomerulonefrită rapid progresivă, florid, până la sindromul nefrotic. Cea mai frecventă prezentare este cu boală subacută și caracteristici inflamatorii (hematurie, hipertensiune arterială, insuficiență renală variabilă), însoțită de proteinurie grea care atinge adesea cote nefrotice. La pacienţii grav afectaţi, cel mai frecvent model histologic este o glomerulonefrită proliferativă cu depozite substanţiale de imunoglobuline pe imunofluorescenţă. Studiile controlate randomizate au arătat că riscul de BRST în nefrita lupică este redus semnificativ de steroizii în doze mari administrați în combinație cu ciclofosfamidă, administrați de obicei sub formă de pulsuri intravenoase obișnuite. Mai recent, s-a demonstrat că combinația de corticosteroizi și micofenolat de mofetil este la fel de eficientă ca și corticosteroizii și ciclofosfamida, cel puțin în studii pe termen scurt.

Mulți pacienți cu LES care dezvoltă IRST intră în remisie, posibil din cauza imunosupresiei asociate IRST. Pacienții cu BRST cauzate de LES sunt de obicei buni candidați pentru dializă și transplant. Deși poate recidiva în alogrefele renale, imunosupresia necesară pentru a preveni respingerea alogrefei controlează de obicei și LES.

SARCINA SI BOLI RENALE

Sarcina are efecte fiziologice importante asupra sistemului renal. Unele boli sunt mai frecvente în sarcină, manifestările altora sunt modificate în timpul sarcinii, iar câteva boli, precum preeclampsia, sunt unice sarcinii.

Adaptările fiziologice încep în primele câteva săptămâni. Rezistența vasculară periferică scade, volumul sanguin, debitul cardiac și RFG cresc și, de obicei, există o scădere a tensiunii arteriale și a valorilor plasmatice ale creatininei și ureei în primul trimestru. Testarea inițială a tensiunii arteriale și a urinei de la prima vizită prenatală la clinică sunt valoroase dacă apar probleme mai târziu.

Infecții

Pielonefrita este mai frecventă în timpul sarcinii, poate din cauza dilatației sistemului colector urinar și a ureterelor. Este important să se trateze bacteriuria asimptomatică în

timpul sarcinii, deoarece aceasta poate evolua către pielonefrită, care, la rândul său, poate declanșa travaliul prematur (Caseta 17.62 și p. 513).

Boli glomerulare

Proteinuria cauzată de boala glomerulară este de obicei exacerbată, iar sindromul nefrotic se poate dezvolta

17.62 Tratamentul bacteriuriei asimptomatice în sarcină

„Terapia cu antibiotice pentru bacteriuria asimptomatică reduce incidența pielonefritei (raportul de risc (RR) 0,23, interval de încredere (IC) 95% 0,13-0,41) și este, de asemenea, asociată cu o reducere a incidenței copiilor cu greutate mică la naștere (RR 0,66, 949), dar nu afectează incidența prematurilor. livrare.'

• Smalll F, Vazquez JC. Antibiotice pentru bacteriuria asimptomatică în sarcină. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2007, numărul 2. Art. nu. CD000490.

Pentru mai multe informații: www.cochrane.org/cochrane-reviews

fără nicio modificare a activității bolii de bază la indivizii care au avut doar o ușoară proteinurie înainte de sarcină. Acest lucru crește și mai mult riscul de tromboembolism venos, principala cauză a deceselor materne în țările dezvoltate.

Boli autoimune

Bolile sistemice autoimune sunt de obicei relativ inactiv în timpul sarcinii, dar tind să recidiveze în primele câteva săptămâni și luni după naștere. Boala renală preexistentă crește riscul fetal și matern implicat în sarcină, într-o măsură dependentă de nivelul funcției renale, proteinurie și hipertensiune arterială. Pacienții cu astfel de boli care pot rămâne însărcinate trebuie să fie conștiente de riscurile asociate. În timpul sarcinii, terapia nu trebuie întreruptă de obicei, dar țintele tensiunii arteriale pot fi modificate și agenții modificați la cei cu siguranță dovedită.

Preeclampsie

Preeclampsia este o tulburare sistemică care apare în sau în apropierea celui de-al treilea trimestru de sarcină (tripleți > gemeni > single). Cauza este necunoscută, deși au fost identificați o serie de factori de risc (caseta 17.63).

Caracteristici clinice

Preeclampsia este definită în mod tradițional de triada edemului, proteinuriei și hipertensiunii arteriale. Cu toate acestea, edemul este frecvent la sfârșitul sarcinii, proteinuria este un semn tardiv și, în timp ce hipertensiunea este de obicei prezentă, aceasta poate fi relativă, ușoară sau chiar absentă. Mai mult, toate

Sindroame clinice

Eclampsie: hipertensiune arterială severă, encefalopatie și convulsii

Coagulare intravasculară diseminată

Microangiopatie trombotică: poate apărea și postpartum (sindrom hemolitic uremic postpartum)

Ficat gras acut al sarcinii

Sindromul „HELLP”: hemoliză, enzime hepatice crescute, trombocite scăzute (microangiopatie trombotică cu funcție hepatică anormală)

Factori de risc

Prima sarcina

Prima sarcină cu un nou partener sau interval lung între sarcini

Preeclampsie în sarcinile anterioare

Vârsta < 20 de ani sau > 35 de ani

Sarcina multiplă (tripleți > gemeni > single)

Hipertensiune arterială preexistentă

Boală renală preexistentă

Semne clinice

Hipertensiune arterială • Dovezi clinice

de proteinurie enumerate mai sus

Edem

Investigatii

Creșterea nivelului de acid uric (înainte de apariția insuficienței renale)

Trombocitele au scăzut

Boala de rinichi în adolescență

aceste caracteristici apar în boala renală preexistentă exacerbată de sarcină.

Este important să se distingă preeclampsia de boala renală preexistentă, deoarece aceasta afectează managementul. Preeclampsia se prezintă progresiv, crescând riscurile pentru mamă și făt, care pot fi inversate aproape imediat prin nașterea timpurie. În schimb, continuarea sarcinii cât mai mult posibil la pacienții cu boală renală preexistentă, poate permite nașterea unui copil mai sănătos și mai matur. Proteinuria și hipertensiunea arterială în primul trimestru de sarcină sugerează o boală renală preexistentă.

management

Singurul management eficient al preeclampsiei este nașterea. Rolul terapiei antiagregante plachetare (aspirina in doza mica) ramane controversat. Hipertensiunea arterială este o consecință și nu cauza tulburării, iar tratamentul este justificat doar pentru a o scădea de la niveluri severe și imediat periculoase (> 150-160/100-110 mmHg). S-a demonstrat că tratarea unor niveluri mai scăzute nu oferă niciun beneficiu și expune fătul la medicamente suplimentare. Dacă nu sunt prezente complicații care pun viața în pericol și copilul este imatur, se pot administra corticosteroizi pentru a induce maturarea plămânilor fetali și nașterea este amânată în timp ce mama și copilul sunt observați îndeaproape. Sulfatul de magneziu reduce incidența convulsiilor eclamptice.

Leziuni renale acute

AKI maternă poate apărea în aproape oricare dintre sindroamele preeclamptice. La nivel mondial, o cauză mai importantă a AKI este avortul septic, atunci când uterul se infectează din cauza produselor reținute de concepție sau a sterilității slabe într-un avort indus adesea ilegal. Funcția renală este de obicei recuperabilă, dar AKI în sarcină este deosebit de predispusă să progreseze spre necroză corticală, cu insuficiență incompletă sau totală de a recupera funcția renală.

BOALA DE RINCHI LA ADOLESCENTE

Multe cauze ale insuficienței renale sunt prezente în timpul sugarului sau copilăriei, cum ar fi malformațiile urologice congenitale și tulburările moștenite, cum ar fi cistinoza și boala polichistică autozomal recesivă de rinichi. Consecințele continuă pe parcursul vieții pacientului și apare adesea situația în care pacienții trec de la serviciile de nefrologie pediatrică la cele pentru adulți. Unele dintre problemele și provocările legate de această tranziție sunt rezumate în Caseta 17.64.

17.64 Boala de rinichi în adolescență

Aderență: adulții tineri care trec de la supravegherea părintească pot deveni dezagajați. De asemenea, poate exista o aderență redusă la tratamentul profilactic și terapeutic.

Evenimente adverse: există un risc crescut de pierdere a transplantului și alte evenimente adverse la adulții tineri pe RRT.

Management: trebuie înființate clinici comune cu echipa de pediatrie pentru a facilita transferul către clinicile de specialitate regionale.

17

DROGURI ȘI RINICHI

Boala renală indusă de medicamente

Rinichiul este susceptibil de a fi afectat de medicamente deoarece este calea de excreție a multor compuși solubili în apă, inclusiv medicamentele și metaboliții acestora. Unele pot atinge concentrații mari în cortexul renal ca urmare a mecanismelor de transport tubular proximal. Altele sunt concentrate în medular prin funcționarea sistemului în contracurent. Același lucru este valabil și pentru anumite toxine.

Leziunile renale toxice pot apărea printr-o varietate de mecanisme (caseta 17.65). Foarte frecvent, medicamentele contribuie la dezvoltarea necrozei tubulare acute ca una dintre multiplele insulte. Din punct de vedere numeric, reacțiile la AINS și inhibitorii ECA sunt cele mai importante. Insuficiența renală hemodinamică, necroza tubulară acută și reacțiile alergice sunt de obicei reversibile dacă sunt recunoscute suficient de devreme. Cu toate acestea, alte tipuri, în special cele asociate cu fibroză extinsă, sunt mai puțin probabil să fie reversibile.

AINS

La pacienții tratați cu AINS se poate dezvolta afectarea funcției renale, deoarece prostaglandinele joacă un rol important în reglarea fluxului sanguin renal. Acest lucru este deosebit de probabil la pacienții cu alte tulburări, cum ar fi insuficiența cardiacă, ciroza, sepsisul și insuficiența renală preexistentă. În plus, pot apărea reacții imune idiosincratice, provocând modificări minime sindrom nefrotic (p. 498) și nefrită interstițială acută (p. 502). Nefropatia analgezică (p. 504) este acum o complicație rară a utilizării pe termen lung.

inhibitori ai ECA

Acestea elimină vasoconstricția compensatorie mediată de angiotensina II a arteriolei eferente glomerulare care are loc pentru a menține presiunea de perfuzie glomerulară distal de o stenoză de arteră renală și în hipoperfuzia renală (vezi Fig. 17.1, p. 465). Monitorizarea funcției renale înainte și după inițierea terapiei este esențială.

17.65 Mecanisme și exemple de boală/disfuncție renală indusă de medicamente

Prescrierea in boala renala

Multe medicamente și metaboliți ai medicamentelor sunt excretați prin rinichi și astfel prezența insuficienței renale modifică doza și frecvența necesară (p. 36).

Informații suplimentare și mulțumiri

Site-uri web

www.edren.org Unitatea Renală, Royal Infirmary din Edinburgh; informații despre boli individuale, protocoale pentru managementul imediat în spital și multe altele.

www.edrep.org/resources Resurse educaționale. www.nephron.com Legăturile de la „Medici” includ pagini utile de urologie, eGFR și alte calculatoare și alte resurse.

Informații suplimentare și mulțumiri

www.renal.org/ckd Asociația Renală din Marea Britanie; orientările actuale din Marea Britanie privind detectarea, trimiterea și gestionarea bolii cronice de rinichi.

www.uroweb.org/guidelines Ghidurile Asociației Europene de Urologie. Orientări europene actuale privind gestionarea tuturor afecțiunilor urologice comune.

Mulțumiri de cifre

Pagina 463 insert (Joja): Pitkin J, Peattie AB, Magowan BA. Obstetrică și ginecologie: un text color ilustrat. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2003.

Fig. 17.19 Beutler JJ, Koomans HA. Hipertensiune arterială malignă: încă o provocare. Nephrol Dial Transplant 1977; 12:20192023; fotografie prin amabilitatea prof. PJ Slootweg, Spitalul Universitar, Utrecht. Cu permisiunea Oxford University Press.

17

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

DE Newby NR Grubb A. Bradbury

Boala cardiovasculară

18

EXAMENUL CLINIC AL SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

Igienă orală deficitară la un pacient A
cu endocardită infecțioasă

Hemoragii în așchii și alte stigmate ale endocarditei infecțioase

pacient cu boală cardiacă congenitală cianotică complexă

Fața, gura și ochii

Paloare

Cianoză centrală Flux malar

Cariile dentare Fundi (retinopatie)

Stigmatele hiperlipidemiei și bolii tiroidiene

Obiceiul corpului

Masa corporală (obezitate, cașexie)

Marfan și alte sindroame

Perfuzia tisulară

Temperatura pielii

Transpiraţie

Debitul de urină

Precordiu

Inspecta

Palpare (vezi alaturat)

Auscultatie (vezi alaturat)

A Edem periferic la un pacient cu insuficiență cardiacă congestivă

526 Inseturi (Hemoragie așchiată, puls venos jugular, înroșire malară, xantoame tendinoase) Din Newby și Grubb 2005 - vezi p. 641.

Examenul clinic al sistemului cardiovascular

u) Examenul
pulsului arterial

Caracterul pulsului este determinat de volumul vascular cerebral și de complianța arterială și este cel mai bine evaluat prin palparea unei artere majore, cum ar fi artera carotidă sau brahială.

Insuficiența aortică, anemie, sepsis și alte cauze ale unui volum mare de impulsuri produc de obicei un puls limită cu o amplitudine mare și o presiune largă a pulsului (panoul A).

Stenoza aortică împiedică golirea ventriculară și poate provoca o creștere lentă a pulsului, slab și întârziat (panoul A).

Ritmul sinusal normal produce un puls care este regulat în timp și forță. Aritmiile pot provoca nereguli. Fibrilația atrială produce un puls neregulat în timp și volum (panoul B).

Forma de undă a pulsului arterial.

A Regurgitație aortică (linia roșie) și stenoză (linia albastră). [B] Fibrilație atrială.

[5) Examinarea pulsului venos jugular

Vena jugulară internă, vena cavă superioară și atriul drept sunt în continuitate, astfel încât înălțimea pulsației venoase jugulare reflectă presiunea atrială dreaptă. Când pacientul este plasat la 45°, cu capul sprijinit și întors cu câteva grade spre stânga, pulsul venos jugular este vizibil de-a lungul liniei mușchiului sternocleidomastoidian (vezi alăturat).

Înălțimea pulsului venos jugular este determinată de presiunea atrială dreaptă și, prin urmare, este crescută în insuficiența cardiacă dreaptă și redusă în hipovolemie.

Daca pulsul venos jugular nu se vede usor, acesta poate fi evidentiat printr-o presiune usoara asupra abdomenului.

În ritm sinusal normal, cele două vârfuri venoase, undele a și v, se aproximează la sistola atrială și respectiv ventriculară.

Coborârea x reflectă relaxarea atrială și deplasarea apicală a inelului valvei tricuspide. The

y coborârea reflectă golirea atrială precoce în diastolă. Aceste semne sunt subtile.

Regurgitarea tricuspidiană produce unde v gigant care coincid cu sistola ventriculară.

ventriculară

Sistolă Diastolă

a ;   ; a ;

Forma de undă a pulsului venos jugular.

Pulsul venos are două vârfuri în fiecare ciclu cardiac; pulsul arterial are un vârf.

Înălțimea pulsului venos variază în funcție de respirație (cade la inspirație) și de poziție.

Compresia abdominală determină creșterea pulsului venos.

Pulsul venos nu este palpabil și poate fi blocat de o presiune ușoară.

El Palparea precordiului

Tehnică

Puneți vârfurile degetelor peste vârful (1) pentru a evalua poziția și caracterul. Așezați călcâiul mâinii peste marginea sternului stâng (2) pentru o ridicare parasternală. Evalua

pentru prezența frisonului în toate zonele, inclusiv în zonele aortice și pulmonare (3).

Anomalii comune ale bătăii apexului

Supraîncărcare de volum, cum ar fi insuficiența mitrală sau aortică: deplasată, forțată

Supraîncărcare de presiune, cum ar fi stenoza aortică, hipertensiune arterială: discretă, împingere

Discinetice, cum ar fi anevrismul ventricular stâng: deplasat, necoordonat

Alte anomalii

S1 palpabil (atingerea bătăii apexului: stenoză mitrală)

P2 palpabil (hipertensiune pulmonară severă)

Ridicare parasternală stângă sau „lift" resimțită de călcâiul mâinii (hipertrofie ventriculară dreaptă)

Fior palpabil (stenoză aortică)

M Auscultarea inimii

Utilizați diafragma pentru a examina la vârf, marginea sternală stângă inferioară (zona tricuspidiană) și marginile sternale stânga sus (zona pulmonară) și dreapta (zona aortică).

Folosiți clopoțelul pentru a examina zgomotele joase, în special la vârf pentru suflurile medii diastolice.

Cronometrați sunetele și murmurele simțind pulsul carotidian; suflule sistolice sunt sincrone cu pulsul.

Ascultați radiația suflulor sistolici, peste baza gâtului (stenoză aortică) și în axilă (incompetență mitrală).

Ascultați peste marginea sternului stâng cu pacientul așezat înainte (incompetență aortică), apoi la vârf cu pacientul rostogolit pe partea stângă (stenoză mitrală).

Efectele hemodinamice ale respirației sunt discutate la pagina 532.

Consultați pagina 560 pentru analiza și interpretarea zgomotelor și murmurelor inimii.

Boala cardiovasculară este cea mai frecventă cauză de deces a adulților în lumea occidentală; în Marea Britanie, o treime dintre bărbați și un sfert dintre femei vor muri din cauza bolii cardiace ischemice. În multe ţări dezvoltate, incidenţa bolii cardiace ischemice a scăzut în ultimele două sau trei decenii, dar este în creștere în Europa de Est și Asia. Astfel, bolile cardiovasculare ar putea deveni în curând principala cauză de deces pe toate continentele. Strategiile pentru tratamentul și prevenirea bolilor de inimă pot fi extrem de eficiente și au fost supuse unei evaluări riguroase. Baza de dovezi pentru tratamentul bolilor cardiovasculare este mai puternică decât pentru aproape orice alt grup de boli.

Boala cardiacă valvulară este frecventă, dar etiologia variază în diferite părţi ale lumii. Pe subcontinentul indian și în Africa, se datorează în principal febrei reumatice, în timp ce boala calcificată a valvei aortice este cea mai frecventă problemă în ţările dezvoltate.

Recunoașterea promptă a dezvoltării bolilor de inimă este limitată de doi factori cheie. În primul rând, este adesea latentă; boala coronariană poate trece la un stadiu avansat înainte ca pacientul să observe orice simptom. În al doilea rând, diversitatea simptomelor atribuibile bolilor de inimă este limitată, astfel încât patologii diferite pot prezenta frecvent aceleași simptome.

ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE FUNCȚIONALĂ

Anatomie

Inima actioneaza ca doua pompe in serie care impart mai multe componente electrice si mecanice. Inima dreaptă circulă sângele către plămâni unde este oxigenat, iar inima stângă îl primește și îl circulă în restul corpului (Fig. 18.1). Atriile sunt structuri cu pereți subțiri care acționează ca pompe de amorsare pentru ventriculi, care furnizează cea mai mare parte a energiei circulației. În mediastin, atriile sunt situate posterior, iar atriul stâng (LA) se află anterior de esofag și aorta descendentă. Septul interatrial separă cele două atrii. La 20% dintre adulți se găsește un foramen oval permeabil; această comunicare în circulaţia fetală între atriul drept și cel stâng se închide în mod normal la naștere (p. 629). Atriul drept (AR) primește sânge din venele cave superioare și inferioare și sinusul coronar. LA primește sânge din patru vene pulmonare, câte două de la fiecare dintre plămânii stângi și drepti. Ventriculii sunt structuri cu pereți groși, adaptate circulației sângelui prin paturi vasculare mari sub presiune. Atriile și ventriculele sunt separate de inelul fibros, care formează scheletul valvelor atrioventriculare (AV) și care izolează electric atriile de ventriculi. Ventriculul drept (RV) are o formă aproximativ triunghiulară și se extinde de la inelul fibros până aproape de apexul cardiac, care este situat la stânga liniei mediane. Suprafața sa anterosuperioară este rotunjită și convexă, iar întinderea sa posterioară este delimitată de septul interventricular, care se bombaște în cameră. Întinderea sa superioară este conică, formând conusul arterios sau tractul de ieșire, din care ia naștere artera pulmonară. VD se află anterior și în dreapta ventriculului stâng (LV). LV are o formă mai conică și în secțiune

transversală este aproape circulară. Se extinde de la LA până la vârful inimii. Miocardul VS are în mod normal în jur de 10 mm grosime (cf grosimea VD de 2-3 mm) deoarece pompează sânge la o presiune mai mare.

Inima normală ocupă mai puțin de 50% din diametrul transtoracic în plan frontal, așa cum se vede pe o radiografie toracică. Pe stânga pacientului, silueta cardiacă este formată din arcul aortic, trunchiul pulmonar, apendicele atrial stâng și VS. În dreapta, RA este unită de venele cave superioare și inferioare, iar marginea dreaptă inferioară este alcătuită de VD (Fig. 18.2). În stările de boală sau anomaliile cardiace congenitale,

vena cavă superioară

Artera pulmonară

Sistolic 15-30

Diastolic 5-15

Medie 10-20

Atriul drept

0-5

Ventriculul drept

Sistolic 15-30 Telediastolic 0-5

Vena cavă inferioară

Aortă

Sistolic 90-140 Diastolic 60-90 Medie 70-105

Atriul stâng

4-12

Ventriculul stâng

Sistolic 90-140 Telediastolic 4-12

Fig. 18.1 Direcția fluxului sanguin prin inimă. Săgețile albastre arată sângele deoxigenat care se deplasează prin inima dreaptă către plămâni. Săgețile roșii arată sângele oxigenat care se deplasează de la plămâni către circulația sistemică. Presiunile normale sunt afișate pentru fiecare cameră în mmHg.

Artera pulmonară

Fig. 18.2 Anatomia suprafeței inimii. Sunt prezentate pozițiile principalelor camere cardiace și ale valvelor cardiace.

Artera coronară stângă

Aorta Vena cavă superioară Nodul sinoatrial Artera coronară dreaptă (RCA) Artera circumflexă (CX) Nodul atrioventricular Vena cavă inferioară descendentă posterior

Artera coronară principală stângă

Artera și valva pulmonară

Artera descendentă anterioară stângă (LAD)

Ramuri perforatoare septale

Ramuri diagonale

Apex marginal obtuz

Fig. 18.3 Arterele coronare. Diagrama vederii anterioare.

silueta se poate modifica ca urmare a hipertrofiei sau dilatarii.

Circulația coronariană

Arterele coronare principale stanga si dreapta iau nastere din sinusurile stanga si dreapta ale radacinii aortice, distal de valva aortica (Fig. 18.3). La 2,5 cm de la origine, artera coronară principală stângă se împarte în artera descendentă anterioară stângă (LAD), care trece în șanțul interventricular anterior și artera circumflexă stângă (CX), care trece posterior în șanțul atrioventricular. LAD dă ramuri pentru a alimenta partea anterioară a septului (perforante septale) și pereții anteriori, laterali și apicali ai VS. CX dă ramuri marginale care alimentează segmentele laterale, posterioare și inferioare ale VS. Artera coronară dreaptă (RCA) trece în șanțul atrioventricular drept, dând ramuri care alimentează RA, VD și aspectele inferoposterioare ale VS. The

artera descendentă posterioară trece în șanțul interventricular posterior și alimentează partea inferioară a septului interventricular. Acest vas este o ramură a RCA la aproximativ 90% dintre oameni (sistemul drept dominant) și este furnizat de CX în rest (sistemul stâng dominant). Anatomia coronariană variază foarte mult de la persoană la persoană și există multe „variante normale".

RCA furnizează nodul sinoatrial (SA) la aproximativ 60% dintre indivizi și nodul AV în aproximativ 90%. Prin urmare, ocluzia proximală a RCA duce adesea la bradicardie sinusală și poate provoca, de asemenea, blocarea nodal AV. Ocluziile bruște în RCA, din cauza trombozei coronariene, duc la infarct al părții inferioare a VS și adesea a RV. Ocluzia bruscă a LAD sau CX provoacă infarct pe teritoriul corespondent al VS, iar ocluzia arterei coronare principale stângi este de obicei fatală.

Sistemul venos urmează arterele coronare, dar se scurge în sinusul coronar în șanțul atrioventricular și apoi în RA. Un sistem limfatic extins se scurge în vasele care călătoresc cu vasele coronare și apoi în ductul toracic.

Sistemul de conducere al inimii

Nodul SA este situat la joncțiunea venei cave superioare și RA (Fig. 18.4). Acesta cuprinde celule atriale specializate care se depolarizează într-un ritm influențat de sistemul nervos autonom și de catecolaminele circulante. În timpul ritmului normal (sinusal), această undă de depolarizare se propagă prin ambele atrii prin intermediul unor foi de miocite atriale. Inelul fibros formează o barieră de conducere între atrii și ventriculi, iar singura cale prin el este nodul AV. Aceasta este o structură de linie mediană, care se extinde din partea dreaptă a septului interatrial, penetrând inelul fibros anterior. Nodul AV conduce relativ lent, producând o întârziere necesară între contracția atrială și cea ventriculară. Sistemul His-Purkinje este format din fascicul de His care se extinde de la nodul AV în septul interventricular, ramurile fasciculului drept și stâng trecând de-a lungul septului ventricular și în ventriculii respectivi, fasciculele anterior și posterior.

Ramura stângă a pachetului

Pachetul lui

Atriul stâng

Nodul sinoatrial

Fasciculul posterior stâng

Ventriculul stâng

Ventriculul drept

Nodul atrioventricular (AV)" Ramura dreaptă a fasciculului

_ Fasciculul de vârf anterior stâng

Fig. 18.4 Sistemul de conducere cardiacă. Depolarizarea începe în nodul sinoatrial și se răspândește prin atri (săgeți albastre) și apoi prin nodul atrioventricular (săgeți negre). Depolarizarea se extinde apoi prin fascicul de His și ramurile fasciculului pentru a ajunge la mușchiul ventricular (săgeți roșii). Repolarizarea se extinde de la epicard la endocard (săgeți verzi).

Fibre Purkinje

18

ale ramului fascicul stâng și fibrele mai mici de Purkinje care se ramifică prin miocardul ventricular. Țesuturile sistemului His-Purkinje conduc foarte rapid și permit depolarizarea aproape simultană a întregului miocard ventricular.

Alimentarea nervoasă a inimii

Inima este inervată atât de fibre simpatice, cât și de fibre parasimpatice. Nervii adrenergici din lanțul simpatic cervical furnizează fibre musculare în atrii și ventriculi și în sistemul electric conductor. Efectele inotrope și cronotrope pozitive sunt mediate de adrenoceptorii p1, în timp ce p2-adrenoceptorii predomină în mușchiul neted vascular și mediază vasodilatația. Fibrele preganglionare parasimpatice și fibrele senzoriale ajung la inimă prin nervii vagi. Nervii colinergici furnizează nodurile AV și SA prin receptorii muscarinici (M2). În condiții de repaus, predomină activitatea inhibitorie vagală, iar ritmul cardiac este lent. Stimularea adrenergică, asociată cu exercițiile fizice, stresul emoțional, febra și așa mai departe, determină creșterea ritmului cardiac. În stările de boală, alimentarea nervoasă a inimii poate fi afectată. De exemplu, în insuficiența cardiacă sistemul simpatic poate fi supra-reglat, iar în diabetul zaharat nervii înșiși pot fi deteriorați (neuropatie autonomă, p. 831), astfel încât să existe puține variații ale ritmului cardiac.

Fiziologie

Circulația

RA primește sânge dezoxigenat din venele cave superioare și inferioare și eliberează sânge în VD, care la rândul său îl pompează în artera pulmonară. Sângele trece prin patul capilar arterial pulmonar și alveolar, unde este oxigenat, apoi se scurge prin patru vene pulmonare în LA. Aceasta, la rândul său, umple LV, care eliberează sânge în aortă (vezi Fig. 18.1). În timpul contracției ventriculare (sistolei), valva tricuspidă din inima dreaptă și valva mitrală din inima stângă se închid, iar valvele pulmonare și aortice se deschid. În diastolă, valvele pulmonare și aortice se închid, iar cele două valve AV se deschid. În mod colectiv, aceste evenimente atriale și ventriculare constituie ciclul cardiac de umplere și ejectare a sângelui de la o bătaie a inimii la alta.

Contracția miocardică

Celulele miocardice (miocitele) au aproximativ 50-100 pm lungime; fiecare celulă se ramifică și se interdigitează cu celulele adiacente. Un disc intercalat permite conducerea electrică prin intermediul joncțiunilor intercalate, iar conducerea mecanică prin fascia aderă, către celulele adiacente (Fig. 18.5A). Unitatea de bază a contracției este sarcomerul (2 pm lungime), care este aliniat cu cele ale miofibrilelor adiacente, dând un aspect striat datorită liniilor Z (Fig. 18.5B și C). Filamentele de actină sunt atașate în unghi drept de liniile Z și se interdigitează cu filamente de miozină paralele mai groase. Legăturile încrucișate dintre actină și moleculele de miozină conțin adenozin trifosfatază miofibrilar (ATPaza), care descompune adenozin trifosfat (ATP) pentru a furniza energia pentru

contracție (Fig. 18.5E). Două lanțuri de molecule de actină formează o structură elicoidală, cu o a doua moleculă, tropomiozina, în șanțurile helixului de actină și un alt complex de molecule, troponina, atașat la fiecare a șaptea moleculă de actină (Fig. 18.5D).

În faza de platou a potențialului de acțiune, ionii de calciu intră în celulă și sunt mobilizați din reticulul sarcoplasmatic. Ele se leagă de troponină și prin urmare precipită contracția prin scurtarea sarcomerului prin interdigitarea moleculelor de actină și miozină. Forța de contracție a mușchilor cardiaci, sau starea inotropă, este reglată de afluxul de ioni de calciu prin „canale lente de calciu”. Măsura în care sarcomerul se poate scurta determină volumul vascular cerebral al ventriculului. Este scurtat maxim ca răspuns la medicamente inotrope puternice sau la exerciții fizice marcate. Cu toate acestea, mărirea inimii observată în insuficiența cardiacă se datorează mai degrabă alunecării miofibrilelor și a celulelor adiacente decât prelungirii sarcomerului.

Debitul cardiac

Debitul cardiac este produsul dintre volumul și ritmul cardiac. Volumul stroke este volumul de sânge ejectat în fiecare ciclu cardiac (vezi Fig. 18.36, p. 561) și depinde de volumul și presiunea diastolică (preîncărcare), contractilitatea miocardică și presiunea aortică sistolica (postîncărcare). Întinderea mușchiului cardiac (din volumul diastolic crescut) determină o creștere a forței de contracție, producând un volum mai mare: Legea lui Starling a inimii (vezi Fig. 18.22, p. 547).

Starea contractilă a miocardului este controlată de factori neuro-endocrini, cum ar fi adrenalina (epinefrina), și poate fi influențată de medicamentele inotrope și antagoniștii acestora. Răspunsul la o modificare fiziologică sau la un medicament poate fi prezis pe baza influenței sale combinate asupra preîncărcării, postîncărcării și contractilității (vezi Fig. 18.26, p. 551).

Fluxul de sânge

Sângele trece din inimă prin arterele elastice centrale mari în arterele musculare înainte de a întâlni vasele de rezistență și în cele din urmă patul capilar, unde are loc schimbul de nutrienți, oxigen și deșeuri ale metabolismului. Arterele centrale, cum ar fi aorta, sunt compuse predominant din țesut elastic cu celule musculare netede vasculare puține sau deloc. Când sângele este ejectat din inimă, aorta complianță se extinde pentru a acomoda volumul de sânge înainte ca recul elastic să susțină tensiunea arterială (TA) și fluxul după încetarea contracției cardiace. Acest „efect Windkessel” previne creșterile excesive ale TA sistolice, menținând în același timp TA diastolică, reducând astfel postsarcina cardiacă și menținând perfuzia coronariană. Aceste beneficii se pierd odată cu rigidizarea arterială progresivă: o caracteristică a îmbătrânirii și a bolii renale avansate.

Trecând pe arborele arterial, celulele musculare netede vasculare joacă progresiv un rol mai mare până când sunt întâlnite arteriolele de rezistență. Deși contribuie toate vasele, vasele de rezistență (diametru 50-200 pm) oferă cea mai mare contribuție la rezistența vasculară sistemică, micile modificări ale razei având o influență marcată asupra fluxului sanguin;

rezistența este proporțională cu a patra putere a razei (Legea lui Poiseuille). Tonul acestor vase de rezistență este strâns reglat de factori umorali, neuronali și mecanici. Constricția neurogenă operează prin intermediul adrenoceptorilor ai mușchilor netezi vasculari și prin dilatare

prin receptorii muscarinici și p2-adrenergici. În plus, substanțele vasoactive sistemice și eliberate local influențează tonusul; vasoconstrictorii includ noradrenalina (norepinefrina), angiotensina II și endotelina-1, în timp ce adenozina, bradikinina, prostaglandinele și oxidul nitric sunt vasodilatatoare. Rezistența la fluxul sanguin crește odată cu vâscozitatea și este influențată în principal de concentrația de celule roșii (hematocrit).

Vasele de sânge coronare primesc inervație simpatică și parasimpatică. Stimularea receptorilor a-adrenergici determină vasoconstricție; stimularea adrenoceptorilor P2 determină vasodilatație; efectul predominant al stimulării simpatice în arterele coronare este vasodilatația. Stimularea parasimpatică determină, de asemenea, dilatarea modestă a arterelor coronare normale. Ca urmare a reglării vasculare, o îngustare ateromatoasă (stenoză) într-o arteră coronară nu limitează fluxul, nici măcar în timpul efortului, până când aria secțiunii transversale a vasului este redusă cu cel puțin 70%.

Funcția endotelială

Endoteliul joacă un rol vital în controlul homeostaziei vasculare. Sintetizează și eliberează mulți mediatori vasoactivi care provoacă vasodilatație, inclusiv oxid nitric, prostaciclină și factor hiperpolarizant derivat din endoteliu și vasoconstricție, inclusiv endotelina-1 și angiotensina II. Există un echilibru prin care eliberarea unor astfel de factori contribuie la menținerea și reglarea tonusului vascular și a TA. Deteriorarea endoteliului poate perturba acest echilibru și poate duce la disfuncție vasculară, ischemie tisulară și hipertensiune arterială.

Endoteliul are, de asemenea, o influență majoră asupra pașilor cheie de reglare în recrutarea celulelor inflamatorii și asupra formării și dizolvării trombului. Odată activat, endoteliul exprimă receptori de suprafață cum ar fi E-selectina, molecula de adeziune intercelulară de tip 1 (ICAM-1) și molecula de adeziune a celulelor endoteliale plachetare de tip 1 (PECAM-1), care mediază rularea, aderența și migrarea leucocitelor inflamatorii în subintima. De asemenea, endoteliul stochează și eliberează glicoproteina multimerică, factorul von Willebrand, care favorizează formarea trombului prin legarea aderenței trombocitelor de suprafețele denudate, în special în vascularizația arterială. În schimb, odată ce se formează trombul intravascular, activatorul de plasminogen tisular este eliberat rapid dintr-un rezervor dinamic de stocare din endoteliu pentru a induce

fibrinoliza si dizolvarea trombilor. Aceste procese sunt implicate critic în dezvoltarea și progresia aterosclerozei, iar funcția și leziunile endoteliale sunt considerate centrale pentru patogeneza multor stări de boală cardiovasculară.

Efectele respirației

Există o scădere a presiunii intratoracice în timpul inspirației care tinde să promoveze fluxul venos în piept, producând o creștere a fluxului de sânge prin inima dreaptă. Cu toate acestea, un volum substanțial de sânge este sechestrat în piept pe măsură ce plămânii se extind; creșterea capacității patului vascular pulmonar depășește de obicei orice creștere a debitului inimii drepte și, prin urmare, are loc o reducere a fluxului de sânge în inima stângă în timpul inspirației. În schimb, expirația este însoțită de o scădere a întoarcerii venoase la inima dreaptă, o reducere a ieșirii inimii drepte, o creștere a întoarcerii venoase la inima stângă (pe măsură ce sângele este stors din plămâni) și o creștere a debitului inimii stângi (Caseta 18.1).

18.1 Efectele hemodinamice ale respirației

Pulsus paradoxus

Acest termen este folosit pentru a descrie scăderea exagerată a TA în timpul inspirației, care este caracteristică tamponadei cardiace (pag. 545 și 640) și obstrucția severă a căilor respiratorii. În obstrucția căilor respiratorii se datorează accentuării modificării presiunii intratoracice odată cu respirația. În tamponada cardiacă, compresia inimii drepte împiedică creșterea normală a fluxului prin inima dreaptă la inspirație, ceea ce exagerează scăderea obișnuită a întoarcerii venoase la inima stângă și produce o scădere marcată a TA (scădere > 10 mmHg în timpul inspirației).

INVESTIGAREA BOLII CARDIOVASCULARE

Pot fi necesare investigații specifice pentru a confirma un diagnostic de boală cardiacă. Testele de bază, cum ar fi electrocardiografia, radiografia toracică și ecocardiografia, pot fi efectuate într-un ambulatoriu sau la pat. Proceduri precum cateterizarea cardiacă, imagistica cu radionuclizi, tomografia computerizată (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) necesită facilități specializate.

Electrocardiogramă

Electrocardiograma (ECG) este utilizată pentru a evalua ritmul și conducerea cardiacă. Oferă informații despre

Lățimea undei P QRS

(0,12 s) (0,10 s)

Intervalul PR   Intervalul QT

(0,20 s)   (0,42 s cu o rată de 60/min)

Fig. 18.6 Electrocardiograful. Componentele corespund depolarizării și repolarizării, așa cum este prezentat în Figura 18.4. Limita superioară a intervalului normal pentru fiecare interval este dată între paranteze.

dimensiunea camerei și este principalul test utilizat pentru evaluarea ischemiei și infarctului miocardic.

Baza unei înregistrări ECG este că depolarizarea electrică a țesutului miocardic produce un curent dipol mic care poate fi detectat de perechile de electrozi de pe suprafața corpului. Aceste semnale sunt amplificate și fie tipărite, fie afișate pe un monitor (Fig. 18.6). În timpul ritmului sinusal, nodul SA declanșează depolarizarea atrială, producând o undă P. Depolarizarea trece lent prin nodul AV, care este prea mic pentru a produce o undă de depolarizare detectabilă de la suprafața corpului. Mănunchiul His, ramurile fasciculului și sistemul Purkinje sunt apoi activate, inițiind depolarizarea miocardică ventriculară, care produce complexul QRS. Masa musculară a ventriculilor este mult mai mare decât cea a atriilor, astfel încât complexul QRS este mai mare decât unda P. Intervalul dintre debutul undei P și debutul complexului QRS este denumit „interval PR" și reflectă în mare măsură durata conducerii nodale AV. Leziunea ramului fascicul stâng sau drept întârzie depolarizarea ventriculară, lărgind complexul QRS. Leziunea selectivă a unuia dintre fasciculele stângi (hemibloc, p. 573) afectează axa electrică. Repolarizarea este mai lentă și se extinde de la epicard la endocard. Repolarizarea atrială nu provoacă un semnal detectabil, dar repolarizarea ventriculară produce unda T. Intervalul QT reprezintă durata totală a depolarizării și repolarizării ventriculare.

ECG standard cu 12 derivații

ECG cu 12 derivații (caseta 18.2) este generat din zece electrozi fizici care sunt atașați la piele. Un electrod este atașat la fiecare membru și șase electrozi sunt atașați la piept. În plus, electrozii brațului stâng, brațului drept și piciorului stâng sunt atașați la un terminal central care acționează ca un electrod virtual suplimentar în centrul pieptului (electrodul piciorului drept acționează ca un electrod de împământare). Cele douăsprezece „derivații" ale ECG se referă la înregistrări realizate din perechi sau seturi de acești electrozi. Acestea cuprind trei grupuri: trei derivații de membre dipol, trei derivații de membru cu tensiune crescută și șase cabluri de piept unipol.

Derivațiile I, II și III sunt cablurile de limbă dipol și se referă la înregistrări obținute din perechi de electrozi de membre.

Lead I înregistrează semnalul dintre brațul drept (negativ) și stânga (pozitiv). Lead II înregistrează semnalul dintre brațul drept (negativ) și piciorul stâng (pozitiv). Lead III înregistrează semnalul dintre brațul stâng (negativ) și piciorul stâng (pozitiv). Aceste trei derivații înregistrează astfel activitatea electrică de-a lungul a trei axe diferite în planul frontal. Sondele aVR, aVL și aVF sunt derivații de limbă cu tensiune crescută. Acestea înregistrează activitatea electrică între un electrod de membru și un terminal central modificat. De exemplu, derivația aVL înregistrează semnalul dintre brațul stâng (pozitiv) și un terminal central (negativ), format prin conectarea electrozilor brațului drept și piciorului stâng (Fig. 18.7). În mod similar, semnalele augmentate sunt obținute de la brațul drept (aVR) și piciorul stâng (aVF). Aceste cabluri înregistrează, de asemenea, activitatea electrică în plan frontal, fiecare cablu fiind distanțat de 120°. AVF de plumb examinează astfel activitatea de-a lungul axei +90° și aVL de plumb de-a lungul axei -30° și așa mai departe.

Când depolarizarea se deplasează către un electrod pozitiv, produce o deviație pozitivă în ECG;

depolarizarea în direcția opusă produce o deviație negativă. Vectorul mediu al depolarizării ventriculare este cunoscut sub numele de axa cardiacă frontală. Atunci când vectorul este în unghi drept față de o derivație, depolarizarea în acea derivație este în egală măsură negativă și pozitivă (izoelectrică). În Figura 18.7A, complexul QRS este izoelectric în aVL, negativ în aVR și cel mai puternic pozitiv în derivația II; vectorul sau axa principală de depolarizare este deci de 60°. Axa cardiacă normală se află între -30° și +90°. Exemple de abateri ale axei stânga și dreapta sunt prezentate în figurile 18.7B și C.

Există șase derivații toracice, V1-V6, derivate din electrozi plasați pe partea stângă anterioară și laterală a toracelui, deasupra inimii. Fiecare derivație înregistrează semnalul dintre electrodul toracic corespunzător (pozitiv) și terminalul central (negativ). Conductoarele V1 și V2 se află aproximativ peste RV, V3 și V4 peste

sept interventricular și V5 și V6 peste VS (Fig. 18.8). VS are masa musculară mai mare și contribuie cu componenta majoră a complexului QRS.

Forma complexului QRS variază de-a lungul derivațiilor toracice. Depolarizarea septului interventricular apare mai întâi și se deplasează de la stânga la dreapta; aceasta generează o mică deviație negativă inițială în derivația V6 (undă Q) și o deviație inițială pozitivă în derivația V1 (unda R). A doua fază a depolarizării este activarea corpului VS, care creează o deviație pozitivă mare sau undă R în V6 (cu modificări reciproce în V1). A treia și ultima fază implică RV și produce o mică deviație negativă sau undă S în V6

ECG în ischemie și infarct

Când o zonă a miocardului este ischemică sau suferă un infarct, repolarizarea și depolarizarea devin anormale în raport cu miocardul înconjurător. În infarctul transmural, există supradenivelare inițială a segmentului ST (curentul de leziune) în derivațiile care se confruntă sau care se află deasupra infarctului; Undele Q (deviații negative) vor apărea apoi pe măsură ce întreaga grosime a peretelui miocardic devine neutră din punct de vedere electric în raport cu miocardul adiacent. Modificările care apar în infarct sunt descrise mai detaliat la pagina 589 și prezentate în figurile 18.71-18.74 (p. 592-593). În ischemia miocardică, ECG arată de obicei deprimarea segmentului ST și/sau inversarea undei T; de obicei subendocardul devine cel mai ușor ischemic. Alte afecțiuni, cum ar fi hipertrofia ventriculară stângă și tulburările electrolitice, pot provoca modificări similare ale undei ST și T.

ECG de efort (de stres).

Electrocardiografia de efort este utilizată pentru a detecta ischemia miocardică în timpul stresului fizic și este utilă în diagnosticarea bolii coronariene. Un ECG cu 12 derivații este înregistrat în timpul exercițiului pe o bandă de alergare sau pe o bicicletă ergometru. Electrozii membrelor sunt plasați mai degrabă pe umeri și șolduri decât pe încheieturi și glezne. The

Pentru a confirma diagnosticul de angină pectorală

Pentru a evalua angina stabilă

Pentru a evalua prognosticul după infarct miocardic

Pentru a evalua rezultatul după revascularizarea coronariană, de exemplu angioplastia coronariană

Pentru a diagnostica și a evalua tratamentul aritmiilor induse de efort

Constatări cu risc ridicat

Prag scăzut pentru ischemie (adică în stadiul 1 sau 2 al Protocolului Bruce)

Scăderea TA la exercițiu

Modificări ECG ischemice pe scară largă, marcate sau prelungite

Aritmie indusă de efort

Protocolul Bruce este cel mai frecvent utilizat pentru testare. TA este înregistrată și simptomele evaluate pe parcursul testului. Indicațiile comune pentru testarea la efort sunt prezentate în caseta 18.3. Un test este „pozitiv” dacă apare durere anginoasă, TA scade sau nu crește, sau dacă există deplasări ale segmentului ST de mai mult de 1 mm (vezi Fig. 18.64, p. 584). Testarea la efort este utilă în confirmarea diagnosticului la pacienții cu

suspiciune de angină pectorală, iar la astfel de pacienți au o bună sensibilitate și specificitate (vezi Caseta 18.3). Rezultate fals negative pot apărea la pacienții cu boală coronariană, iar unii pacienți cu un test pozitiv nu vor avea boală coronariană (fals pozitiv). Este un instrument de screening al populației nesigur, deoarece, la indivizii cu risc scăzut (de exemplu, femeile asimptomatice tinere sau de vârstă mijlocie), un răspuns anormal este mai probabil să reprezinte un test falspozitiv decât un test adevărat pozitiv.

Testarea de stres este contraindicată în prezența sindromului coronarian acut, a insuficienței cardiace decompensate și a hipertensiunii arteriale severe.

ECG ambulatoriu

Înregistrările ECG continue (ambulatorii) pot fi obținute folosind un înregistrator digital portabil. Aceste dispozitive oferă de obicei numai înregistrări ECG ale derivației membrelor și pot înregistra între 1 și 7 zile. Înregistrarea ECG ambulatorie este utilizată în principal în investigarea pacienților cu suspiciune de aritmie, cum ar fi cei cu palpitații intermitente, amețeli sau sincope. Pentru acești pacienți, un ECG cu 12 derivații oferă doar un instantaneu al ritmului cardiac și este puțin probabil să detecteze o aritmie intermitentă, deci este utilă o perioadă mai lungă de înregistrare (vezi Fig. 18.39, p. 563). Aceste dispozitive pot fi, de asemenea, utilizate pentru a evalua controlul ratei la pacienții cu fibrilație atrială și sunt uneori folosite pentru a detecta ischemia miocardică tranzitorie folosind analiza segmentului ST. Pentru pacienții cu simptome mai rare, pot fi emise înregistratoare ECG mici, activate de pacient, timp de câteva săptămâni, până când apare un episod de simptome. Pacientul aseaza aparatul pe piept pentru a inregistra ritmul din timpul episodului. Cu unele dispozitive, înregistrarea poate fi transmisă la spital prin telefon. „Inregistratoarele cu buclă” implantabile seamănă cu un stimulator cardiac fără cabluri și sunt implantate subcutanat. Au o durată de viață de 1-3 ani și sunt folosite pentru a investiga pacienții cu simptome rare, dar potențial grave, cum ar fi sincopa.

Biomarkeri cardiaci

Biomarkerii plasmatici sau serici pot fi măsurați pentru a evalua disfuncția miocardică și ischemia.

Peptida natriuretică a creierului

Aceasta este o peptidă de 32 de aminoacizi și este secretată de LV împreună cu un fragment N-terminal inactiv de 76 de aminoacizi (NT-proBNP). Acesta din urmă este mai util din punct de vedere diagnostic, deoarece are un timp de înjumătățire mai lung. Este crescută în principal în afecțiunile asociate cu disfuncția sistolică a ventriculului stâng și poate ajuta la diagnostic și evalua prognosticul și răspunsul la terapie la pacienții cu insuficiență cardiacă (p. 546).

Troponinele cardiace

Troponina I și troponina T sunt proteine structurale ale mușchiului cardiac (vezi Fig. 18.5, p. 531) care sunt eliberate în timpul leziunii miocitelor și necrozei și reprezintă piatra de temelie a diagnosticului de infarct miocardic acut (MI, p. 593). Cu toate acestea, testele moderne sunt extrem de sensibile și unele au un interval de referință normal și pot detecta niveluri foarte scăzute de leziuni miocardice, astfel încât concentrațiile plasmatice crescute de troponină sunt observate în alte afecțiuni acute, cum ar fi embolul pulmonar, șoc septic și edem pulmonar acut. Prin urmare, diagnosticul de IM se bazează pe prezentarea clinică a pacientului (vezi Caseta 18.61, p. 590).

Radiografia toracică

Acest lucru este util pentru a determina dimensiunea și forma inimii și starea vaselor de sânge pulmonare și a câmpurilor pulmonare. Majoritatea informațiilor sunt date de o proiecție postero-anterioră (PA) luată în plină inspirație. Proiecțiile anteroposterioare (AP) sunt convenabile atunci când mișcarea pacientului este restricționată, dar duc la mărirea umbrei cardiace.

O estimare a mărimii totale a inimii poate fi făcută prin compararea lățimii maxime a conturului cardiac cu diametrul transversal maxim intern al cavității toracice. „Cardiomegalie” este termenul folosit pentru a descrie o silueta cardiacă mărită în care „raportul cardiotoracic” este mai mare de 0,5. Poate fi cauzată de dilatarea camerei, în special dilatația ventriculară stângă, sau de un revărsat pericardic. Cardiomegalia artefactuală poate fi cauzată de o masă mediastinală sau pectus excavatum (p. 731) și nu poate fi evaluată în mod fiabil dintr-un film AP. Cardiomegalia nu este un indicator sensibil al disfuncției sistolice ventriculare stângi, deoarece raportul cardiotoracic este normal la mulți pacienți afectați (fals-negativ) și, de asemenea, lipsește specificitatea la mulți pacienți cu cardiomegalie aparentă având ecocardiograme normale (fals-pozitive).

Dilatarea camerelor cardiace individuale poate fi recunoscută prin modificările caracteristice ale siluetei cardiace:

• Dilatația atrială stângă are ca rezultat proeminența apendicelui atriului stâng, creând aspectul unei margini drepte a inimii stângi, o umbră cardiacă dublă la dreapta sternului și lărgirea unghiului carinei (bifurcația traheei) pe măsură ce bronhia principală stângă este împinsă în sus (Fig. 18.9).

destins

„Umbră dublă” a
măririi atriului stâng

Fig. 18.9 Radiografia toracică a unui pacient cu stenoză mitrală și regurgitare care indică mărirea LA și proeminența trunchiului arterei pulmonare.

Mărirea atrială dreaptă se proiectează de la marginea inimii drepte spre câmpul pulmonar inferior drept.

Dilatația ventriculară stângă determină proeminența marginii stângi a inimii și mărirea siluetei cardiace. Hipertrofia ventriculară stângă produce rotunjirea marginii inimii stângi (Fig. 18.10).

Dilatația ventriculară dreaptă mărește dimensiunea inimii, deplasează apexul în sus și îndreaptă marginea stângă a inimii.

Proiecțiile laterale sau oblice pot fi utile pentru detectarea calcificării pericardice la pacienții cu pericardită constrictivă (p. 641) sau un anevrism de aortă toracică calcificată, deoarece aceste anomalii pot fi ascunse de coloana vertebrală pe vizualizarea PA.

Câmpurile pulmonare de pe radiografia toracică pot prezenta congestie și edem la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi Fig. 18.25, p. 550) și o creștere a fluxului sanguin pulmonar.

(„pletoră pulmonară”) la cei cu șunt de la stânga la dreapta. Revărsările pleurale pot apărea și în insuficiența cardiacă.

Ecocardiografie (eco)

Ecocardiografie bidimensională Ecocardiografia sau ecografia cardiacă este obținută prin plasarea unui traductor cu ultrasunete pe peretele toracic pentru a vizualiza structurile inimii ca o „slice” bidimensională în timp real. Acest lucru permite evaluarea rapidă a structurii și funcției cardiace. Grosimea peretelui ventricular stâng și fracția de ejecție pot fi estimate. Indicațiile comune pentru ecocardiografie sunt prezentate în Caseta 18.4.

Ecocardiografie Doppler

Acest lucru depinde de principiul Doppler conform căruia undele sonore reflectate de obiectele în mișcare, cum ar fi globulele roșii intracardiace, suferă o schimbare de frecvență. Viteza și direcția celulelor roșii și, prin urmare, a sângelui, pot fi detectate în camerele inimii și în vasele mari. Cu cât este mai mare schimbarea de frecvență, cu atât sângele se mișcă mai repede. Informațiile derivate pot fi prezentate fie ca o diagramă a vitezei sângelui în funcție de timp pentru un anumit punct al inimii (Fig. 18.11), fie ca o suprapunere de culoare pe o imagine eco bidimensională în timp real (Doppler cu flux de culoare, Fig. 18.12). Ecocardiografia Doppler poate fi utilizată pentru a detecta regurgitarea valvulară, în cazul în care direcția de

Indicații comune pentru ecocardiografie

Evaluarea funcției ventriculare stângi

Diagnosticul și cuantificarea severității bolii valvulare

Identificarea vegetațiilor în endocardită

Identificarea bolilor cardiace structurale în fibrilația atrială, cardiomiopatii sau boli cardiace congenitale

Detectarea efuziunii pericardice

Identificarea bolilor cardiace structurale sau a trombului intracardiac în embolia sistemică

Fig. 18.12 Ilustrarea ecocardiografică a principalelor structuri cardiace în vederea „cu patru camere". [A] Camerele și supapele majore. [B] Doppler-ul color-flow a fost utilizat pentru a demonstra regurgitarea mitrală: un jet turbulent în formă de flacără (galben/albastru) în atriul stâng.

fluxul de sânge este inversat și se observă turbulențe și este, de asemenea, utilizat pentru a detecta gradienții de presiune înaltă asociate valvelor stenozate. De exemplu, viteza normală a fluxului sistolic în repaus prin valva aortică este de aproximativ 1 m/sec; în prezența stenozei aortice, aceasta este crescută pe măsură ce sângele accelerează prin

orificiul îngust. În stenoza aortică severă, viteza aortică maximă poate fi crescută la 5 m/sec (vezi Fig. 18.11). O estimare a gradientului de presiune pe o valvă sau o leziune este dată de ecuația Bernoulli modificată:

Gradient de presiune (mmHg)
= 4 x (viteza de vârf în m/sec)2

Tehnicile avansate includ ecocardiografia tridimensională, ecografia intravasculară (definește anomaliile peretelui vasului și ghidează intervenția coronariană), ecografia intracardiacă (oferă imagini de înaltă rezoluție) și imagistica Doppler tisulară (cuantifică contractilitatea miocardică și funcția diastolică).

Ecocardiografia transesofagiană

Ecocardiografia transtoracică produce uneori imagini slabe, mai ales dacă pacientul este supraponderal sau are boală obstructivă a căilor respiratorii. Unele structuri sunt greu de vizualizat în vederi transtoracice, cum ar fi apendicele atrial stâng, venele pulmonare, aorta toracică și septul interatrial. Ecocardiografia transesofagiană (TOE) utilizează o sondă cu ultrasunete asemănătoare unui endoscop, care este introdusă în esofag sub sedare ușoară și poziționată în spatele LA. Acest lucru produce imagini de înaltă rezoluție, ceea ce face ca tehnica să fie deosebit de valoroasă pentru investigarea pacienților cu disfuncție a valvei protetice (în special mitrale), anomalii congenitale (de exemplu, defect septal atrial), disecție aortică, endocardită infecțioasă (vegetații care sunt prea mici pentru a fi detectate prin ecocardiografie transtoracică) și embolism mbuintraacic sau maso-embolie sistemică).

Ecocardiografia de stres

Ecocardiografia de stres este utilizată pentru a investiga pacienții cu suspiciune de boală coronariană care nu sunt potriviți pentru teste de efort, cum ar fi cei cu probleme de mobilitate sau bloc de ramură preexistent. Un ecou bidimensional este efectuat înainte și după perfuzia unei doze moderate până la mari de inotrop, cum ar fi dobutamina. Segmentele miocardice cu perfuzie slabă devin ischemice și se contractă slab sub stres, arătând ca o anomalie de mișcare a peretelui la scanare. Ecocardiografia de stres este uneori utilizată pentru a examina viabilitatea miocardică la pacienții cu funcția ventriculară stângă afectată. Dobutamina în doze mici poate induce contracția miocardului „hibernant"; astfel de pacienți pot beneficia de operație de bypass sau intervenție coronariană percutanată.

Imagistica tomografică computerizată

Tomografia computerizată (CT) este utilă pentru imagistica camerelor cardiace, vaselor mari, pericardului și structurilor și maselor mediastinale. Scanerele multidetector pot obține până la 320 de felii pe rotație, permițând imagini de foarte înaltă rezoluție. CT se efectuează adesea folosind o injecție temporizată de contrast cu raze X pentru a produce imagini clare ale vaselor de sânge și ale patologiilor asociate. Scanările cu contrast sunt foarte utile pentru imagistica aortei în cazul unei disecții aortice suspectate (vezi Fig. 18.82,

p. 607) și a arterelor și ramurilor pulmonare în cazul suspiciunii de embolie pulmonară (p. 721).

Unele centre folosesc scanări CT cardiace pentru cuantificarea calcificării arterei coronare, care poate servi ca indice al riscului cardiovascular. Cu toate acestea, scanarea modernă cu multidetector permite angiografia coronariană neinvazivă (Fig. 18.13) cu o rezoluție spațială apropiată de cea a arteriografiei coronariene convenționale și la o doză mai mică de radiații. Angiografia coronariană CT este deosebit de utilă în evaluarea electivă inițială a pacienților cu durere toracică și o probabilitate scăzută sau intermediară de boală, deoarece valoarea sa predictivă negativă este foarte mare, adică excluzând prezența bolii coronariene. Scanerele moderne de volum sunt, de asemenea, capabile să evalueze perfuzia miocardică, adesea în aceeași ședință.

Imagistica prin rezonanță magnetică

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) nu necesită radiații ionizante și poate fi utilizată pentru a genera imagini în secțiune transversală ale inimii, plămânilor și structurilor mediastinale. Oferă o diferențiere mai bună a structurilor țesuturilor moi decât CT, dar este slabă la demonstrarea calcificării. Scanările RMN trebuie să fie „conectate” la ECG, permițând scanerului să producă imagini în mișcare ale inimii și ale structurilor mediastinale pe tot parcursul ciclului cardiac. RMN-ul este foarte

util pentru imagistica aortei, inclusiv disecția suspectată (vezi Fig. 18.81, p. 606) și poate defini anatomia inimii și a vaselor mari la pacienții cu boală cardiacă congenitală. De asemenea, este util pentru detectarea stărilor infiltrative care afectează inima.

Datele fiziologice pot fi obținute din semnalul returnat din sângele în mișcare, ceea ce permite cuantificarea fluxului sanguin prin valvele regurgitante sau stenotice. De asemenea, este posibil să se analizeze mișcarea peretelui regional la pacienții cu suspiciune de boală coronariană sau cardiomiopatie. VD este dificil de evaluat folosind ecocardiografie din cauza poziției sale retrosternale, dar este ușor de vizualizat cu RMN.

RMN-ul poate fi, de asemenea, utilizat pentru a evalua perfuzia și viabilitatea miocardului. Când se injectează un agent de contrast, cum ar fi gadoliniu, zonele de hipoperfuzie miocardică pot fi identificate cu o rezoluție spațială mai bună decât tehnicile de medicină nucleară. Redistribuirea ulterioară a acestui contrast, așa-numita intensificare întârziată, poate fi utilizată pentru a identifica cicatricile miocardice și fibroza (Fig. 18.14). Acest lucru poate ajuta la selectarea pacienților pentru procedurile de revascularizare sau la identificarea celor cu infiltrare miocardică, cum ar fi cea observată cu boala cardiacă sarcoidă și displazia ventriculară dreaptă.

Cateterismul cardiac

Aceasta implică trecerea unui cateter preformat printr-o venă sau o arteră în inimă sub ghidare cu raze X, ceea ce permite măsurarea presiunii și a saturației de oxigen în camerele cardiace și vasele mari și efectuarea angiogramelor prin injectarea de substanțe de contrast într-o cameră sau vas de sânge.

Cateterizarea inimii stângi implică accesarea circulației arteriale, de obicei prin artera radială, pentru a permite cateterizarea aortei, VS și arterelor coronare. Angiografia coronariană este cea mai desfășurată procedură, în care arterele coronare stângi și drepte sunt canulate selectiv și fotografiate, oferind informații despre amploarea și severitatea stenozelor coronariene, a trombului și a calcifierii (Fig. 18.15). Acest lucru permite

planificarea intervenției coronariene percutanate și a intervenției chirurgicale de bypass coronarian. Ventriculografia stângă poate fi efectuată în timpul procedurii pentru a determina dimensiunea și funcția VS și pentru a demonstra insuficiența mitrală. Aortografia definește dimensiunea rădăcinii aortice și a aortei toracice și poate ajuta la cuantificarea insuficienței aortice. Cateterizarea inimii stângi este o procedură de zi și este relativ sigură, cu complicații grave care apar în mai puțin de 1 din 1000 de cazuri.

Cateterizarea inimii drepte este utilizată pentru a evalua presiunile inimii drepte și a arterei pulmonare și pentru a detecta șunturile intracardiace prin măsurarea saturațiilor de oxigen în diferite camere. De exemplu, o creștere a saturației de oxigen de la 65% în RA la 80% în artera pulmonară indică un șunt mare de la stânga la dreapta care ar putea fi datorat unui defect septal ventricular. Debitul cardiac poate fi măsurat și prin tehnici de termodiluție. Presiunea atrială stângă poate fi măsurată direct prin perforarea septului interatrial din PR cu un cateter special. Pentru majoritatea scopurilor, totuși, o aproximare satisfăcătoare a presiunii atriale stângi poate fi obținută prin „încastrarea” unui cateter cu orificiu terminal sau cu balon într-o ramură a arterei pulmonare. Cateterele cu balon Swan-Ganz sunt adesea folosite pentru a monitoriza presiunea „pană” pulmonară ca ghid pentru presiunea de umplere a inimii stângi la pacienții în stare critică (p. 186).

Studiu de electrofiziologie

Pacienții cu aritmie cunoscută sau suspectată sunt investigați prin plasarea percutanată a cateterelor cu electrozi în inimă prin venele femurale și ale gâtului. Studiul electrofiziologic (EPS) este cel mai frecvent efectuat pentru a evalua pacienții pentru ablația cu cateter, efectuată în mod normal în timpul aceleiași proceduri. Este utilizat ocazional pentru stratificarea riscului la pacienții suspectați de a fi expuși riscului de aritmii ventriculare.

Imagistica cu radionuclizi

Disponibilitatea radionuclizilor care emit gamma cu un timp de înjumătățire scurt a făcut posibilă studierea funcției cardiace în mod neinvaziv. Sunt disponibile două tehnici, deși utilizarea lor este în scădere datorită disponibilității unor tehnici de imagistică echivalente sau superioare care au o expunere mai mică sau deloc la radiațiile ionizante.

Imagistica bazinului de sânge

Izotopul se injectează intravenos și se amestecă cu sângele circulant. O cameră gamma detectează cantitatea de sânge care emite radiații în inimă în diferite faze ale ciclului cardiac, permițând astfel calcularea fracțiilor de ejecție ventriculară. De asemenea, permite evaluarea dimensiunii și „formei" camerelor cardiace.

Imagistica perfuziei miocardice

Această tehnică presupune obținerea de scintiscanuri ale miocardului în repaus și în timpul stresului după administrarea intravenoasă a unui izotop radioactiv, cum ar fi „tetrofosmina de tehnețiu (vezi Fig. 18.65, p. 585). Informații cantitative mai sofisticate se obțin cu tomografia cu emisie de pozitroni (PET), care poate fi folosită și pentru a evalua metabolismul miocardic în puține centre disponibile, dar acest lucru poate fi utilizat doar în câteva centre miocardice.

PREZENTAREA PROBLEME ÎN BOLILE CARDIOVASCULARE

Bolile cardiovasculare dau naștere la o gamă relativ limitată de simptome. Diagnosticul diferențial depinde de analiza atentă a factorilor care provoacă simptomele, de diferențele subtile în modul în care acestea sunt descrise de către pacient, de constatările clinice și de investigațiile adecvate. O relație strânsă între simptome și exerciții fizice este semnul distinctiv al bolilor de inimă. Clasificarea funcțională a Asociației Inimii din New York (NYHA) este utilizată pentru a clasifica dizabilitatea (caseta 18.5).

Dureri în piept

Durerea toracică este o manifestare frecventă a bolii cardiace, dar poate fi, de asemenea, o manifestare a anxietății sau a bolii sistemului respirator, musculo-scheletic sau gastrointestinal (vezi Caseta 18.6 de mai jos). Unii pacienți neagă „durerea" în favoarea „disconfortului", dar semnificația rămâne aceeași.

Caracteristicile durerii cardiace

Câteva caracteristici cheie ajută la distingerea durerii cardiace de cea a altor cauze (Fig. 18.16). Diagnosticul poate fi dificil și este util să se clasifice durerea ca durere toracică tipică, atipică sau non-cardiacă, pe baza balanței de dovezi (Fig. 18.17).

• Site. Durerea cardiacă este de obicei localizată în centrul toracelui din cauza derivării aportului nervos către inimă și mediastin.

Clasa I Fără limitare în timpul activității obișnuite

Clasa II Limitare ușoară în timpul activității obișnuite

Clasa III Limitare marcată a activităților normale fără

simptome în repaus

• Clasa IV Incapacitatea de a întreprinde activitate fizică fără simptome; simptomele pot fi prezente în repaus

Fig. 18.16 Dureri cardiace ischemice tipice. Gesturi caracteristice ale mâinii folosite pentru a descrie durerea cardiacă. Radiația tipică a durerii este prezentată în schema.

18

Centrală, difuză

Falca/gât/umăr/braț

(ocazional înapoi)

Dureri toracice non-cardiace

Strâns, strâns, sufocat

Precipitat de efort
și/sau emoție

Odihnă

Răspuns rapid la nitrați

Dificultăți de respirație

Locaţie

II

Radiația

II

Caracter

II

Precipitare

II

Factori de ameliorare

II
Caracteristici asociate

IIZ

Periferic, localizat

Alte radiații sau deloc

Ascuțit, înjunghiător, prind

Spontan, fără efort,
provocat de postură, respirație sau palpare

Nu se ameliorează prin odihnă
Răspuns lent sau fără răspuns la nitrați

Respiratorie, gastrointestinale,
locomotorii sau psihologice

Fig. 18.17 Identificarea durerii cardiace ischemice: „echilibrul" dovezilor.

Radiația. Durerea cardiacă ischemică poate radia către gât, maxilar și brațele superioare sau chiar inferioare. Ocazional, durerea cardiacă poate fi resimțită numai la locurile de radiație sau în spate. Durerea situată deasupra pieptului anterior stâng și care iradiază lateral este puțin probabil să se datoreze ischemiei cardiace și poate avea multe cauze, inclusiv tulburări pleurale sau pulmonare, probleme musculo-scheletice și anxietate.

Caracter. Durerea cardiacă este de obicei surdă, constrângătoare, sufocată sau „grea" și este de obicei descrisă ca strângere, zdrobire, arsură sau durere, dar nu ascuțită, înțepătoare, înțepată sau ca un cuțit. Senzația poate fi descrisă ca lipsă de aer. Pacienții subliniază adesea că este mai degrabă un disconfort decât o durere. Ei folosesc de obicei gesturi caracteristice ale mâinii (de exemplu, mâna deschisă sau pumnul strâns) atunci când descriu durerea ischemică (vezi Fig. 18.16).

Provocare. Durerea anginoasă apare în timpul (nu după) efort și este ameliorată rapid (în mai puțin de 5 minute) prin repaus. Durerea poate fi, de asemenea, precipitată sau exacerbată de emoție, dar tinde să apară mai ușor în timpul efortului, după o masă copioasă sau într-un vânt rece. În crescendo sau angina instabilă, durerea similară poate fi precipitată de un efort minim sau în repaus. Creșterea întoarcerii venoase sau a preîncărcării induse de culcare poate fi, de asemenea, suficientă pentru a provoca dureri la pacienții vulnerabili (angina decubit). Durerea de IM poate fi precedată de o perioadă de angină stabilă sau instabilă, dar apare adesea de novo. În schimb, durerea pleurală sau pericardică este de obicei descrisă ca o senzație „ascuțită" sau „prinzătoare", care este exacerbată de respirație, tuse sau mișcare. Durerea asociată cu o anumită mișcare (îndoire, întindere, întoarcere) este probabil să fie de origine musculo-scheletică.

Debut. Durerea de IM durează de obicei câteva minute sau chiar mai mult pentru a se dezvolta; în mod similar, angina se acumulează treptat proporțional cu intensitatea efortului. Durerea care apare mai degrabă după efort decât în timpul efortului este de obicei de origine musculo-scheletică sau psihologică. Durerea de disecție aortică, embolie pulmonară masivă sau pneumotorax este de obicei foarte bruscă sau instantanee.

• Caracteristici asociate. Durerea de infarct miocardic, embolie pulmonară masivă sau disecție aortică este adesea însoțită de tulburări autonome, inclusiv transpirație, greață și vărsături. Dificultățile respiratorii, din cauza congestiei pulmonare care rezultă din disfuncția ventriculară stângă ischemică tranzitorie, este adesea o caracteristică proeminentă și ocazional dominantă a infarctului miocardic sau a anginei (echivalentul

anginei). De asemenea, lipsa de aer poate însoți oricare dintre cauzele respiratorii ale durerii în piept și poate fi asociată cu tuse, respirație șuierătoare sau alte simptome respiratorii. Tulburările gastrointestinale, cum ar fi refluxul gastro-esofagian, ulcerația peptică sau colica biliară, se pot prezenta cu durere în piept, dar „indigestia” legată de efort se datorează de obicei bolilor de inimă.

Diagnosticul diferențial al durerii toracice

Cauzele frecvente ale durerii în piept sunt enumerate în Caseta 18.6.

Aspecte psihologice ale durerii toracice

Suferința emoțională este o cauză frecventă a durerii toracice atipice sau noncardiace. Acest diagnostic trebuie luat în considerare dacă există caracteristici de anxietate și durerea nu are o relație previzibilă cu exercițiul. Cu toate acestea, perspectiva bolilor de inimă este o experiență înspăimântătoare, mai ales atunci când a fost responsabilă pentru moartea unui prieten apropiat sau a unei rude; trăsăturile psihologice și organice coexistă așadar adesea. Anxietatea poate amplifica efectele bolilor organice și poate crea o imagine foarte confuză. Pacienților care cred că suferă de boli de inimă le este uneori frică să facă exerciții fizice și acest lucru poate face dificilă stabilirea adevăratei lor toleranțe la efort; evaluarea poate fi complicată și de impactul decondiționării fizice.

Miocardită și pericardită

Durerea este resimțită în mod caracteristic retrosternal, în stânga sternului sau în umărul stâng sau drept și, de obicei, variază în intensitate în funcție de mișcare și de faza respirației. Durerea este descrisă ca „ascuțită” și poate „prinde” pacientul în timpul inspirației, tusei sau culcat; poate exista un istoric de boală virală prodromală.

Prolapsul valvei mitrale

Durerea toracică ascuțită în partea stângă care sugerează o problemă musculo-scheletică poate fi o caracteristică a prolapsului valvei mitrale (p. 618).

Disecția aortică

Această durere este severă, ascuțită și lăcrimatoare, este adesea resimțită sau pătrunde până la spate și este de obicei foarte bruscă la debut (p. 605). Durerea urmează calea disecției.

Durerea esofagiană

Acest lucru poate imita foarte îndeaproape durerea anginei, uneori este precipitat de exerciții fizice și poate fi ameliorat de nitrați. Cu toate acestea, de obicei, este posibil să se obțină o istorie care relaționează durerea toracică cu postura în decubit dorsal sau cu mâncatul, băutul sau refluxul esofagian. Adesea iradiază în regiunea interscapulară și poate fi prezentă disfagia.

Bronhospasm

Pacienții cu obstrucție reversibilă a căilor respiratorii, cum ar fi astmul bronșic, pot descrie constricție toracică prin efort, care este ameliorată prin repaus. Acest lucru poate fi dificil de diferențiat de senzația ischemică în piept. Bronhospasmul poate fi asociat cu respirație șuierătoare, atopie și tuse (p. 654).

18.6 Cauze frecvente ale durerii în piept

Dureri toracice musculo-scheletice

Aceasta este o problemă comună, care este foarte variabilă ca loc și intensitate, dar de obicei nu se încadrează în niciunul dintre modelele descrise mai sus. Durerea poate varia în funcție de postura sau de mișcarea părții superioare a corpului și este uneori însoțită de sensibilitate locală peste o coastă sau cartilaj costal. Există numeroase cauze, printre care artrita, costocondrita, leziunile musculare intercostale și infecția virală Coxsackie (mialgie epidemică sau boala Bornholm). Multe leziuni minore ale țesuturilor moi sunt legate de activitățile de zi cu zi, cum ar fi conducerea, munca manuală și sportul. Diagnosticul diferențial al durerii toracice periferice sau pleurale este discutat la pagina 658.

Evaluarea inițială a suspiciunii de durere cardiacă

O anamneză atentă este crucială pentru a determina dacă durerea este cardiacă sau nu. Deși constatările fizice și investigațiile ulterioare pot ajuta la confirmarea diagnosticului, ele sunt mai valoroase pentru a determina natura și amploarea oricărei boli de inimă subiacente, riscul unui eveniment advers grav și cel mai bun curs de management.

Angina pectorală stabilă

Durerea toracică legată de efort este semnul distinctiv al anginei pectorale sau „sufocarea în piept" (Fig. 18.18). Reproductibilitatea, predictibilitatea și relația cu efortul fizic (și ocazional cu emoția) a durerii în piept sunt

cele mai importante caracteristici. Durata simptomelor trebuie remarcată deoarece pacienții cu angină pectorală recentă prezintă un risc mai mare decât cei cu simptome de lungă durată și nemodificate.

Examenul fizic este adesea normal, dar poate evidenția factori de risc (de exemplu, xantom care indică hiperlipidemie), disfuncție ventriculară stângă (de exemplu bătăi discinetice ale apexului, ritm de galop), alte manifestări ale bolii arteriale (de exemplu, bătăi, semne de boală vasculară periferică) și afecțiuni neînrudite care pot exacerba boala tiroidiană (angina pectorală). Angina pectorală stabilă este de obicei un simptom al bolii coronariene, dar poate fi o manifestare a altor forme de boală cardiacă, în special boala valvulară aortică și

cardiomiopatia hipertrofică. La pacienții cu angină pectorală la care se găsește un suflu, trebuie efectuată ecocardiografie.

Hemoleucograma completă, glicemia a jeun, lipidele, testele funcției tiroidiene și un ECG cu 12 derivații sunt cele mai importante investigații de bază. Testele de efort pot confirma diagnosticul și, de asemenea, pot identifica pacienții cu risc ridicat

Evaluare clinică imediată
ECG
Troponină

Oxigen + monitorizare ritm cardiac
Aspirina 300 mg PO
Ticagrelor 180 mg PO
Metoprolol 5-15 mg IV/50-100 mg PO
Transfer la o unitate de cardiologie de specialitate

Fig. 18.19 Rezumatul tratamentului pentru sindromul coronarian acut (SCA). *Nu este necesar după PCI. Modificat de la SIGN 93. Pentru detalii despre scorul GRACE, vezi Figura 18.70, p. 591 (ACE = enzima de conversie a angiotensinei; GP = glicoproteină; LMW = greutate moleculară mică; PCI = intervenție coronariană percutanată). Din SEMNUL 93 - vezi p. 641.

care necesită investigații și tratament ulterioare (p. 534). Angiografia coronariană CT este foarte utilă pentru a exclude prezența bolii coronariene acolo unde există dubii.

Sindroame coronariene acute

Durerea cardiacă prelungită și severă în piept se poate datora anginei instabile (care cuprinde angină limitativă cu debut recent, agravare rapidă sau angină crescendo și angină în repaus) sau IM acut; acestea sunt cunoscute colectiv ca sindroame coronariene acute. Deși poate exista antecedente de angină cronică stabilă, un episod de durere toracică în repaus este adesea prima prezentare a bolii coronariene. Diagnosticul depinde de analiza caracterului durerii și a caracteristicilor asociate acesteia. Examenul fizic poate evidenția

semne de comorbiditate importantă, cum ar fi boală periferică sau cerebrovasculară, tulburări autonome (paloare sau transpirație) și complicații (aritmie sau insuficiență cardiacă).

Pacienții care prezintă simptome compatibile cu un sindrom coronarian acut necesită o evaluare urgentă, deoarece există un risc ridicat de complicații care pot fi evitate, cum ar fi moartea subită și IM. Semnele de compromis hemodinamic (hipotensiune arterială, edem pulmonar), modificările ECG (denivelarea sau deprimarea segmentului ST) și markerii biochimici ai afectarii cardiace, cum ar fi creșterea troponinei I sau T, sunt indicatori puternici ai riscului pe termen scurt. ECG cu 12 derivații este obligatoriu și este cea mai utilă metodă de triaj inițial (Fig. 18.19). Eliberarea de markeri precum creatinkinaza, troponina și mioglobina este relativ lentă (p. 593), dar poate ajuta la ghidarea managementului și tratamentului imediat.

Dacă diagnosticul este neclar, pacienții cu suspectare de sindrom coronarian acut trebuie observați în spital. Înregistrările ECG repetate sunt valoroase, în special dacă sunt obținute în timpul unui episod de durere. Concentrațiile plasmatice de troponine trebuie măsurate la prezentare și, dacă sunt normale, repetate la 6-12 ore după apariția simptomelor sau internarea la spital. Noile modificări ECG sau o concentrație crescută de troponină în plasmă confirmă diagnosticul de sindrom coronarian acut. Gestionarea ulterioară este descrisă la pagina 593.

Dacă durerea nu a recidivat, concentrațiile troponinei nu sunt crescute și nu există modificări ECG noi, pacientul poate fi externat din spital. În această etapă, un test de efort sau angiografia CT coronariană poate ajuta la diagnosticarea bolii coronariene subiacente.

Dificultăți de respirație (dispnee)

Dispneea de origine cardiacă poate varia ca severitate, de la o conștientizare inconfortabilă a respirației până la o senzație înspăimântătoare de „luptă pentru respirație”. Senzația de dispnee își are originea în cortexul cerebral și este descrisă în detaliu la pagina 655.

Există mai multe cauze ale dispneei cardiace: insuficiență cardiacă stângă acută, insuficiență cardiacă cronică, aritmie și angină echivalentă (Caseta 18.7). Evaluarea și tratamentul insuficienței cardiace sunt descrise la paginile 548-553, iar aritmiile la paginile 562-571.

Insuficiență cardiacă stângă acută

Insuficiența cardiacă stângă acută poate fi declanșată de un eveniment major, cum ar fi IM, într-o inimă anterior sănătoasă, sau de un eveniment relativ minor, cum ar fi debutul atrial

fibrilație, într-o inimă bolnavă. O creștere a presiunii diastolice a ventriculului stâng determină creșterea presiunii în LA, venele pulmonare și capilarele pulmonare. Când presiunea hidrostatică a capilarelor pulmonare depășește presiunea oncotică a plasmei (aproximativ 25-30 mmHg), fluidul se deplasează din capilare în alveole. Aceasta stimulează

respirația printr-o serie de reflexe autonome, producând o respirație rapidă și superficială. Congestia mucoasei bronșice poate provoca respirație șuierătoare (astm cardiac).

Edemul pulmonar acut este o experiență terifiantă din cauza senzației de „luptă pentru respirație”. Starea în poziție verticală sau în picioare poate oferi o oarecare ușurare, ajutând la reducerea congestiei la vârfurile plămânilor. Pacientul poate fi incapabil să vorbească și este de obicei tulburat, agitat, transpirat și palid. Respirația este rapidă, cu recrutarea mușchilor accesorii, tuse și respirație șuierătoare. Sputa poate fi abundentă, spumoasă și cu dungi de sânge sau roz. Crepitațiile extinse și ronhii sunt de obicei audibile în piept și pot exista și semne de insuficiență cardiacă dreaptă.

Insuficiență cardiacă cronică

Insuficiența cardiacă cronică este cea mai frecventă cauză cardiacă a dispneei cronice. Simptomele pot apărea mai întâi la un efort moderat, cum ar fi mersul pe un deal abrupt și pot fi descrise ca o dificultate în „respirația”. Pe măsură ce insuficiența cardiacă progresează, dispneea este provocată de un efort mai mic și, în cele din urmă, pacientul poate fi fără suflare mergând din cameră în cameră, spălându-se, îmbrăcându-se sau încercând să țină o conversație. Alte simptome pot include:

• Ortopnee. Culcat mărește întoarcerea venoasă către inimă și provoacă dificultăți de respirație. Pacienții se pot sprijini cu perne pentru a preveni acest lucru.

Dispneea paroxistică nocturnă. La pacienții cu insuficiență cardiacă severă, lichidul trece din țesuturile interstițiale de la periferie în circulație în decurs de 1-2 ore de la culcare. Edemul pulmonar apare, determinând pacientul să se trezească și să stea în poziție verticală, fără suflare profundă.

Respirația Cheyne-Stokes. Acest tipar ciclic de respirație se datorează reacției afectate a centrului respirator la dioxid de carbon și apare în insuficiența ventriculară stângă severă. Modelul de scădere lent a respirației, care duce la apnee, urmat de creșterea progresivă a respirației și hiperventilație, poate fi însoțit de o senzație de dispnee și panică în timpul perioadei de hiperventilație. Durata ciclului Cheyne-Stokes este o funcție a timpului de circulație. Afecțiunea poate apărea și în ateroscleroza cerebrală difuză, accident vascular cerebral sau leziuni la cap și poate fi exagerată de somn, barbiturice și opiacee.

Aritmie

Orice aritmie poate provoca dificultăți de respirație, dar de obicei o face numai dacă inima este anormală structural, cum ar fi odată cu debutul fibrilației atriale la un pacient cu stenoză mitrală.

Echivalentul anginei

Respirația este o caracteristică comună a anginei. Pacienții vor descrie uneori senzația de apăsare a pieptului drept „lipsă de aer”. Cu toate acestea, ischemia miocardică poate induce, de asemenea, o adevărată dispnee, provocând disfuncție tranzitorie a ventriculului stâng sau insuficiență cardiacă. Atunci când lipsa de aer este trăsătura dominantă sau singura a ischemiei miocardice, aceasta este cunoscută sub denumirea de „echivalent angină”. O istorie de constrângere toracică, corelarea strânsă cu exercițiul și dovezile obiective ale ischemiei miocardice din testele de stres pot ajuta la stabilirea diagnosticului.

Insuficiență circulatorie acută (șoc cardiogen)

„Șocul” este folosit pentru a descrie sindromul clinic care se dezvoltă atunci când există o afectare critică a perfuziei tisulare din cauza unei forme de insuficiență circulatorie acută. Există numeroase cauze ale șocului, descrise în detaliu la pagina 190. Caracteristicile și cauzele importante (Fig. 18.20) ale insuficienței cardiace acute sau șocului cardiogen sunt descrise aici.

Infarctul miocardic

Șocul în IM acut se datorează disfuncției ventriculare stângi în mai mult de 70% din cazuri. Cu toate acestea, poate fi, de asemenea, din cauza infarctului VD și a unei varietăți de complicații mecanice, inclusiv tamponada (datorită infarctului și rupturii peretelui liber), unui defect de sept ventricular dobândit (din cauza infarctului și rupturii septului) și insuficienței mitrale acute (din cauza infarctului sau rupturii mușchilor papilari).

Disfuncția sistolică miocardică severă determină o scădere a debitului cardiac, a TA și a presiunii de perfuzie coronariană. Disfuncția diastolică determină o creștere a presiunii telediastolice ventriculare stângi, congestie pulmonară și edem, ducând la hipoxemie care agravează ischemia miocardică. Acest lucru este în continuare exacerbat de vasoconstricția periferică. Acești factori se combină pentru a crea „spirala descendentă” a șocului cardiogen (Fig. 18.21).

Hipotensiunea arterială, oliguria, confuzia și periferiile reci și umede sunt manifestările unui debit cardiac scăzut, în timp ce dispneea, hipoxemia, cianoza și crestăturile inspiratorii la bazele pulmonare sunt caracteristici tipice ale edemului pulmonar. O radiografie toracică (vezi Fig. 18.25, p. 550) poate evidenția semne de congestie pulmonară atunci când examenul clinic este normal. Dacă este necesar, un cateter Swan-Ganz poate fi utilizat pentru a măsura presiunea în pană a arterei pulmonare și pentru a ghida înlocuirea lichidului. Constatările pot fi utilizate pentru a clasifica pacienții cu IM acut în patru subseturi hemodinamice (Caseta 18.8). Cei cu șoc cardiogen trebuie luați în considerare pentru revascularizare coronariană imediată.

Miocardul viabil din jurul unui infarct proaspăt se poate contracta prost timp de câteva zile și apoi se poate recupera. Acest fenomen este cunoscut sub numele de asomare a miocardului și înseamnă că insuficiența cardiacă acută trebuie tratată intensiv, deoarece funcția cardiacă generală se poate îmbunătăți ulterior.

Î
Congestie pulmonară

Fig. 18.21 Spirala descendentă a șocului cardiogen.

118.8 Infarctul miocardic acut: J subseturi hemodinamice

Embolie pulmonară masivă acută

Acest lucru poate complica tromboza piciorului sau a venei pelvine și de obicei se prezintă cu colaps brusc. Caracteristicile clinice și tratamentul sunt discutate la pagina 721. Ecocardiografia la pat poate demonstra un VS mic, subumplut, viguros, cu VD dilatat; uneori este posibil să se vadă un tromb în tractul de ieșire al ventriculului drept sau în artera pulmonară principală. Angiografia pulmonară CT oferă de obicei un diagnostic definitiv.

Tamponadă cardiacă

Acest lucru se datorează unei colecții de lichid sau sânge în sacul pericardic, comprimând inima; revărsatul poate fi mic și foarte ocazional este mai mic de 100 ml. Deteriorarea bruscă (caseta 18.9) se poate datora sângerării în spațiul pericardic. Tamponada poate complica orice formă de pericardită, dar poate fi cauzată de o boală malignă. Alte cauze includ traumatisme și ruptura peretelui liber al miocardului după infarct miocardic.

Un ECG poate prezenta caracteristici ale bolii de bază, cum ar fi pericardita sau IM acut. Când există un revărsat pericardic mare, complexele ECG sunt mici și pot exista alternanțe electrice: o axă în schimbare cu bătăi alternative cauzate de balansarea inimii dintr-o parte în alta în lichidul pericardic. O radiografie toracică arată o inimă globulară mărită, dar poate arăta normal. Ecocardiografia este cea mai bună metodă de confirmare a diagnosticului

Caracteristicile clinice ale tamponadei pericardice

Dispnee

Colaps

tahicardie

Hipotensiune

Cota brută a JVP

Sunete ale inimii blânde cu un al treilea sunet de inimă timpuriu

Pulsus paradoxus (o scădere mare a TA în timpul inspirației, când pulsul poate fi impalpabil)

Semnul lui Kussmaul (o creștere paradoxală a JVP în timpul inspirației)

(JVP = presiunea venoasă jugulară)

și ajută la identificarea locului optim pentru aspirarea lichidului. Recunoașterea promptă a tamponadei este importantă deoarece pacientul răspunde de obicei dramatic la pericardiocenteza percutanată (p. 640) sau la drenajul chirurgical.

Boala cardiacă valvulară

Insuficiența ventriculară stângă acută și șocul pot fi cauzate de debutul brusc al insuficienței aortice, insuficienței mitrale sau disfuncției valvei protetice (caseta 18.10).

Diagnosticul clinic al disfuncției valvulare acute este uneori dificil. Murmurele sunt adesea neimpresionante, deoarece există de obicei o tahicardie și un cardiac scăzut

Regurgitare aortică

• Disecţia aortică

• Endocardita infectioasa

Insuficiență mitrală

Ruptura mușchiului papilar din cauza IM acut

Endocardita infecțioasă

Ruperea cordelor din cauza degenerescentei mixomatoase

Defecțiunea valvei protetice

Valve mecanice: fractură, blocaj, tromboză, dehiscență

Valve biologice: degenerare cu ieșire cuspidiană. Ecocardiografia transtoracică va stabili diagnosticul în majoritatea cazurilor; totuși, ecocardiografia transesofagiană este uneori necesară, mai ales la pacienții cu valve mitrale protetice.

Pacienții cu insuficiență valvulară acută necesită, de obicei, o intervenție chirurgicală cardiacă și trebuie îndrumați pentru evaluare urgentă într-un centru cardiac.

Disecția aortică poate duce la șoc prin insuficiență aortică, disecție coronariană, tamponare sau pierderi de sânge (p. 605).

Managementul șocului

Acest lucru este discutat în detaliu la pagina 190.

Insuficiență cardiacă

Insuficiența cardiacă descrie sindromul clinic care se dezvoltă atunci când inima nu poate menține debitul adecvat sau poate face acest lucru numai în detrimentul presiunii de umplere ventriculare crescute. În formele ușoare până la moderate de insuficiență cardiacă, debitul cardiac este normal în repaus și devine afectat numai atunci când cererea metabolică crește în timpul exercițiilor fizice sau a unei alte forme de stres. În practică, insuficiența cardiacă poate fi diagnosticată atunci când un pacient cu boală cardiacă semnificativă dezvoltă semnele sau simptomele unui debit cardiac scăzut, congestie pulmonară sau congestie venoasă sistemică.

Aproape toate formele de boli cardiace pot duce la insuficiență cardiacă. Un diagnostic etiologic precis (caseta 18.11) este

important deoarece tratamentul cauzei de bază poate inversa insuficiența cardiacă sau poate preveni progresia acesteia.

Insuficiența cardiacă este cea mai frecventă la vârstnici. Prevalența insuficienței cardiace crește de la 1% la cei cu vârsta între 50-59 de ani la peste 10% la cei cu vârsta între 80-89 de ani. În Marea Britanie, majoritatea pacienților internați în spital cu insuficiență cardiacă au peste 70 de ani; rămân internați o săptămână sau mai mult și pot rămâne cu dizabilități cronice. Cea mai frecventă etiologie este boala coronariană și infarctul miocardic.

Deși perspectiva depinde, într-o oarecare măsură, de cauza de bază a problemei, insuficiența cardiacă netratată are un prognostic prost; aproximativ 50% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă severă din cauza disfuncției ventriculare stângi vor muri în decurs de 2 ani, fie din cauza insuficienței pompei, fie din cauza aritmiilor ventriculare maligne.

Fiziopatologia

Debitul cardiac este determinat de preîncărcare (volumul și presiunea sângelui în ventriculi la sfârșitul diastolei), postsarcina (volumul și presiunea sângelui în ventriculi în timpul sistolei) și contractilitatea miocardică; aceasta este baza Legii lui Starling (Fig. 18.22).

La pacienții fără boală valvulară, anomalia primară este afectarea funcției miocardice ventriculare, ceea ce duce la o scădere a debitului cardiac. Acest lucru poate apărea din cauza contracției sistolice afectate, relaxării diastolice afectate sau ambelor. Aceasta activează mecanismele neuroumorale contrareglatoare care, în circumstanțe fiziologice normale, ar susține funcția cardiacă, dar, în cazul tulburării funcției ventriculare, pot duce la o creștere dăunătoare atât a postîncărcării, cât și a preîncărcării (Fig. 18.23). Se poate stabili un cerc vicios deoarece orice scădere suplimentară a debitului cardiac va determina o activare neuroumorală suplimentară și creșterea rezistenței vasculare periferice.

Stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron duce la vasoconstricție, retenție de sodiu și apă și activarea sistemului nervos simpatic. Aceasta este mediată de angiotensina II, un puternic constrictor al arteriolelor, atât în rinichi, cât și în circulația sistemică (vezi Fig. 18.23). Activarea sistemului nervos simpatic poate susține inițial debitul cardiac prin creșterea contractilității miocardice (inotropie) și a frecvenței cardiace (cronotropie). Stimularea simpatică prelungită provoacă, de asemenea, efecte negative, inclusiv apoptoza miocitelor cardiace, hipertrofia și necroza miocardică focală. Stimularea simpatică provoacă și vasoconstricție periferică și aritmii. Retenția de sodiu și apă este favorizată de eliberarea de aldosteron, endotelina-1 (o peptidă vasoconstrictor puternică cu efecte marcate asupra vascularizației renale) și, în insuficiența cardiacă severă, hormonul antidiuretic (ADH). Peptidele natriuretice sunt eliberate din atrii ca răspuns la întinderea atrială și acționează ca antagoniști fiziologici ai efectului de conservare a lichidului al aldosteronului.

După IM, contractilitatea cardiacă este afectată, iar activarea neuroumorală determină hipertrofia segmentelor neinfarctate, cu subțierea, dilatarea și extinderea

segment infarctat (remodelare; vezi Fig. 18.77, p. 597). Acest lucru duce la o deteriorare suplimentară a funcției ventriculare și la agravarea insuficienței cardiace.

Edemul pulmonar și periferic apare din cauza presiunilor ridicate din atriul stâng și respectiv din atriul drept; aceasta este agravată de retenția de sodiu și apă, cauzată de afectarea perfuziei renale și de hiperaldosteronismul secundar.

Tipuri de insuficiență cardiacă

Insuficiență cardiacă stângă, dreaptă și biventriculară

Partea stângă a inimii cuprinde unitatea funcțională a LA și VS, împreună cu valvele mitrală și aortică; inima dreaptă cuprinde RA, RV și valvele tricuspide și pulmonare.

Insuficiență cardiacă pe partea stângă. Există o reducere a debitului ventricular stâng și o creștere a presiunii venoase atriale și pulmonare stângi. O creștere acută a presiunii atriale stângi provoacă congestie pulmonară sau edem pulmonar; o creștere mai treptată a presiunii

atriale stângi, așa cum se întâmplă în cazul stenozei mitrale, duce la vasoconstricție pulmonară reflexă, care protejează pacientul de edem pulmonar. Aceasta crește rezistența vasculară pulmonară și provoacă hipertensiune pulmonară, care, la rândul său, poate afecta funcția ventriculului drept.

Insuficiență cardiacă pe partea dreaptă. Există o reducere a debitului ventricular drept și o creștere a presiunii atriale drepte și venoase sistemice. Cauzele insuficienței cardiace drepte izolate includ boala pulmonară cronică (cor pulmonale), embolia pulmonară și stenoza valvulară pulmonară.

Insuficiență cardiacă biventriculară. Insuficiența inimii stângi și drepte se poate dezvolta deoarece procesul bolii, cum ar fi cardiomiopatia dilatată sau boala cardiacă ischemică, afectează ambii ventriculi sau deoarece boala inimii stângi duce la creșterea cronică a presiunii atriale stângi, hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă dreaptă.

Disfuncție diastolică și sistolică

Insuficiența cardiacă se poate dezvolta ca urmare a contracției miocardice afectate (disfuncție sistolice), dar se poate datora și umplerii ventriculare slabe și presiunilor mari de umplere care decurg din relaxarea ventriculară anormală (disfuncție diastolică). Acesta din urmă este cauzat de un ventricul rigid, necompliant și este frecvent întâlnit la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă. Disfuncția sistolică și diastolică coexistă adesea, în special la pacienții cu boală coronariană.

Eșec la ieșire mare

Un șunt arteriovenos mare, beri-beri (p. 128), anemie severă sau tireotoxicoză pot provoca ocazional insuficiență cardiacă din cauza unui debit cardiac excesiv de mare.

Insuficiență cardiacă acută și cronică

Insuficiența cardiacă se poate dezvolta brusc, ca în IM, sau treptat, ca în boala valvulară progresivă. Când există o afectare treptată a funcției cardiace, pot avea loc mai multe modificări compensatorii.

Termenul „insuficiență cardiacă compensată" este uneori folosit pentru a descrie starea celor cu funcție cardiacă afectată, la care modificările adaptative au prevenit dezvoltarea insuficienței cardiace manifeste. Un minor

Factori care pot precipita sau agrava insuficiența cardiacă în bolile de inimă preexistente

Ischemie sau infarct miocardic

Boli intercurente, de exemplu infecție

Aritmie, de exemplu fibrilație atrială

Reducerea inadecvată a terapiei

Administrarea unui medicament cu proprietăți inotrope negative (^-blocant) sau de reținere a lichidelor (AINS, corticosteroizi)

Embolie pulmonară

Condiții asociate cu o cerere metabolică crescută, de exemplu sarcină, tireotoxicoză, anemie

Supraîncărcare cu lichid IV, de exemplu perfuzie IV postoperatorie

(AINS = medicamente antiinflamatoare nesteroidiene)

un eveniment, cum ar fi o infecție intercurrentă sau dezvoltarea fibrilației atriale, poate precipita insuficiența cardiacă acută sau evidentă (caseta 18.12). Insuficiența cardiacă stângă acută apare, fie de novo, fie ca episod acut decompensat, pe fond de insuficiență cardiacă cronică: așa-numita insuficiență cardiacă acută pe cronică.

Evaluare clinică

Insuficiență cardiacă stângă acută

Insuficiența ventriculară stângă acută de novo prezintă un debut brusc de dispnee în repaus care progresează rapid spre detresă respiratorie acută, ortopnee și prostrație. Precipitantul, cum ar fi MI acut, este adesea evident din istoric.

Pacientul apare agitat, palid și moale. Periferiile sunt reci la atingere, iar pulsul este rapid. Bradicardia inadecvată sau tahicardia excesivă trebuie identificată prompt, deoarece aceasta poate fi factorul precipitant pentru episodul acut de insuficiență cardiacă. TA este de obicei ridicată din cauza activării sistemului nervos simpatic, dar poate fi normală sau scăzută dacă pacientul este în șoc cardiogen.

Presiunea venoasă jugulară (JVP) este de obicei crescută, în special cu supraîncărcare lichidă asociată sau insuficiență cardiacă dreaptă. În insuficiența cardiacă acută de novo, nu a existat timp pentru dilatarea ventriculară și vârful nu este deplasat. Un ritm de „galop”, cu un al treilea zgomot cardiac, este auzit destul de devreme în dezvoltarea insuficienței cardiace acute stângi. Un nou suflu sistolic poate semnifica insuficiență mitrală acută sau ruptură de sept ventricular. Constatările auscultatorii în edemul pulmonar sunt crepitații la nivelul bazelor pulmonare sau în toată plămâni dacă edemul pulmonar este sever. Suieratul expirator insoteste adesea acest lucru.

Insuficiența cardiacă acută pe cronică va avea caracteristici suplimentare ale insuficienței cardiace de lungă durată (vezi mai jos). Ar trebui identificați potențialii precipitanți, cum ar fi o infecție a tractului respirator superior sau întreruperea necorespunzătoare a medicamentelor diuretice.

Insuficiență cardiacă cronică

Pacienții cu insuficiență cardiacă cronică urmează de obicei un curs recidivant și remisiv, cu perioade de stabilitate și episoade de decompensare, ducând la agravarea simptomelor care pot necesita spitalizare. Tabloul clinic depinde de natura bolii cardiace de bază, de tipul de insuficiență cardiacă pe care aceasta l-a evocat și de modificările neuroumorale care s-au dezvoltat (vezi Caseta 18.11 și Fig. 18.24).

Insuficiență cardiacă stângă insuficiență cardiacă

Fig. 18.24 Caracteristicile clinice ale insuficientei cardiace stanga si dreapta.

(JVP = presiunea venoasă jugulară)

Diagnosticul diferențial al edemului periferic

Insuficiență cardiacă: insuficiență cardiacă dreaptă sau combinată stânga și dreaptă, constricție pericardică, cardiomiopatie

Insuficiență venoasă cronică: varice

Hipoalbuminemie: sindrom nefrotic, boală hepatică, enteropatie cu pierdere de proteine; adesea răspândită, poate afecta brațele și fața

Droguri:

Retentie de sodiu: fludrocortizon, AINS

Creșterea permeabilității capilare: nifedipină, amlodipină

Idiopati: femei > barbati

Obstrucție limfatică cronică

Debitul cardiac scăzut provoacă oboseală, apatie și o slabă toleranță la efort; periferiile sunt reci iar TA scăzută. Pentru a menține perfuzia organelor vitale, fluxul sanguin este deviat departe de mușchiul scheletic și acest lucru poate contribui la oboseală și slăbiciune. Perfuzia renală slabă duce la oligurie și uremie.

Edemul pulmonar datorat insuficienței cardiace stângi se prezintă ca mai sus și cu crepitații inspiratorii peste bazele pulmonare. În schimb, insuficiența cardiacă dreaptă produce o JVP mare cu congestie hepatică și edem periferic dependent. La pacienții ambulanți, edemul afectează gleznele, în timp ce, la pacienții aflați la pat, se adună în jurul coapselor și sacrului. Poate apărea ascită sau revărsat pleural (vezi Fig. 18.24). Insuficiența cardiacă nu este singura cauză a edemului (Caseta 18.13).

Insuficiența cardiacă cronică este uneori asociată cu o scădere în greutate marcată (cașexie cardiacă), cauzată de o combinație de anorexie și absorbție afectată din cauza congestiei

gastrointestinale, perfuzie tisulară deficitară din cauza debitului cardiac scăzut și atrofie a mușchilor scheletici din cauza imobilității.

Complicații

În insuficiența cardiacă avansată, pot apărea următoarele: • Insuficiența renală este cauzată de perfuzia renală slabă din cauza debitului cardiac scăzut și poate fi exacerbată de terapia diuretică, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și blocante ale receptorilor de angiotensină.

Hipokaliemia poate fi rezultatul tratamentului cu diuretice cu pierdere de potasiu sau hiperaldosteronism cauzat de activarea sistemului renină-angiotensină și afectarea metabolismului aldosteronului din cauza congestiei hepatice. Majoritatea potasiului din organism este intracelular și poate exista o epuizare substanțială a rezervelor de potasiu, chiar și atunci când concentrația plasmatică este în intervalul de referință.

Hiperkaliemia se poate datora efectelor medicamentelor care promovează resorbția renală a potasiului, în special combinația de inhibitori ai ECA (sau blocanți ai receptorilor de angiotensină) și antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi. Aceste efecte sunt amplificate dacă există o disfuncție renală din cauza debitului cardiac scăzut sau a bolii vasculare renale aterosclerotice.

Hiponatremia este o caracteristică a insuficienței cardiace severe și este un semn de prognostic slab. Poate fi cauzată de terapia diuretică, retenția inadecvată a apei din cauza secreției mari de ADH sau defecțiunea pompei ionice a membranei celulare.

Insuficiența funcției hepatice este cauzată de congestia venoasă hepatică și perfuzia arterială slabă, care provoacă frecvent icter ușor și teste ale funcției hepatice anormale; sinteza redusă a factorilor de coagulare poate îngreuna controlul anticoagulant.

Tromboembolism. Tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară pot apărea din cauza efectelor unui debit cardiac scăzut și al imobilității forțate. Emboliile sistemice apar la pacienții cu fibrilație atrială sau flutter sau cu afecțiuni care complică trombul intracardiac, cum ar fi stenoza mitrală, IM sau anevrismul ventricular stâng.

Aritmiile atriale și ventriculare sunt foarte frecvente și pot fi legate de modificările electrolitice (de exemplu, hipopotasemie, hipomagneziemie), boala cardiacă de bază și efectele pro-aritmice ale activării simpatice. Fibrilația atrială apare la aproximativ 20% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă și provoacă afectarea suplimentară a funcției cardiace. Moartea subită apare la până la 50% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă și se datorează adesea unei aritmii ventriculare. Bătăile ventriculare ectopice frecvente și cursele de tahicardie ventriculară nesusținută sunt constatări frecvente la pacienții cu insuficiență cardiacă și sunt asociate cu un prognostic advers.

Investigatii

Ureea serică, creatinina și electroliții, hemoglobina, funcția tiroidiană, ECG și radiografia toracică pot ajuta la stabilirea naturii și severitatea bolii cardiace de bază și la detectarea oricăror complicații. Peptida natriuretică cerebrală (BNP) este crescută în insuficiența cardiacă și este un marker de risc; este util în investigarea pacienților cu dispnee sau edem periferic.

Ecocardiografia este foarte utilă și trebuie luată în considerare la toți pacienții cu insuficiență cardiacă pentru a:

determina etiologia

detectați bolile valvulare nebănuite până acum, cum ar fi stenoza mitrală oculta, și alte afecțiuni care pot fi susceptibile de remedii specifice

identificați pacienții care vor beneficia de terapie medicamentoasă pe termen lung, de exemplu inhibitori ai ECA (vezi mai jos).

Proeminență

a lobului superior Hilar mărit

vasele de sânge vasele

Septal sau cardiac mărit

Siluetă linii „Kerley B" ; de obicei cu

insuficiență cardiacă cronică coexistentă

s

■

Fig. 18.25 Caracteristicile radiologice ale insuficientei cardiace. [A] Radiografia toracică a unui pacient cu edem pulmonar. [B] Mărirea bazei pulmonare arătând linii septale sau „Kerley B" (săgeată).

(presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) de 5-10 mmHg) printr-o mască de față strânsă duce la o îmbunătățire clinică mai rapidă.

Se administrează nitrați, cum ar fi trinitrat de gliceril IV (10-200 pg/min sau trinitrat de gliceril bucal 2-5 mg, titrat în sus la fiecare 10 minute), până când apare o ameliorare clinică sau TA sistolică scade la mai puțin de 110 mmHg.

Se administrează un diuretic de ansă, cum ar fi furosemid (50-100 mg IV).

Pacientul trebuie ținut inițial repaus, cu monitorizare continuă a ritmului cardiac, TA și pulsoximetrie. Opiaceele intravenoase trebuie utilizate cu moderație la pacienții aflați în dificultate, deoarece pot provoca depresie respiratorie și exacerbarea hipoxemiei și hipercapniei.

Dacă aceste măsuri se dovedesc ineficiente, pot fi necesari agenți inotropi pentru a crește debitul cardiac, în special la pacienții hipotensivi. Inserarea unei pompe cu balon intra-aortic poate fi benefică la pacienții cu edem pulmonar cardiogen acut și șoc.

Managementul insuficienței cardiace cronice

Măsuri generale

Educarea pacienților și a rudelor acestora cu privire la cauzele și tratamentul insuficienței cardiace poate ajuta la respectarea unui plan de management (Caseta 18.14). Unii pacienți ar putea avea nevoie să se cântărească zilnic, ca măsură a încărcăturii cu lichide, și să își ajusteze terapia diuretică în consecință. Tratamentul cauzei de bază a insuficienței cardiace (de exemplu, boala coronariană) este important pentru a preveni progresia acesteia.

Terapie medicamentoasă

Funcția cardiacă poate fi îmbunătățită prin creșterea contractilității, optimizarea preîncărcării sau scăderea postîncărcării (vezi Fig. 18.23). Medicamentele care reduc preîncărcarea sunt adecvate la pacienții cu presiuni de umplere fine-diastolice ridicate și dovezi de congestie venoasă pulmonară sau sistemică. Cele care reduc postsarcina sau cresc miocardul

Radiografia toracică

Presiunea venoasă pulmonară ridicată în insuficiența cardiacă stângă se manifestă mai întâi pe radiografie toracică (Fig. 18.25) ca o distensie anormală a venelor pulmonare lobului superior (cu pacientul în poziție erectă). Vascularitatea câmpurilor pulmonare devine mai proeminentă, iar arterele pulmonare drepte și stângi se dilată. Ulterior, edemul interstițial provoacă septuri interlobulare îngroșate și limfatice dilatate. Acestea sunt evidente ca linii orizontale în unghiurile costofrenice (linii septale sau „Kerley B”). Modificări mai avansate

datorate edemului alveolar provoacă o opacificare neclară care se răspândește din regiunile hilare și revărsări pleurale.

Managementul edemului pulmonar acut

Aceasta este o urgență medicală acută:

Asezati pacientul in sus pentru a reduce congestia pulmonara.

Oferiți oxigen (debit mare, concentrație mare). Ventilație neinvazivă cu presiune pozitivă

Măsuri generale pentru managementul insuficienței cardiace

Explicația naturii bolii, a tratamentului și a strategiilor de autoajutorare

Dieta

Alimentație generală bună și scădere în greutate pentru obezi

Evitarea alimentelor bogate în sare și a sării adăugate, în special pentru pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă

Alcool

Moderarea sau eliminarea consumului de alcool. Cardiomiopatia indusă de alcool necesită abstinență

Fumat

Încetare

Exercita

Exerciții aerobice moderate regulate în limitele simptomelor

Vaccinare

Luați în considerare vaccinarea antigripală și pneumococică contractilitatea sunt mai utile la pacienții cu semne și simptome de debit cardiac scăzut.

Terapie cu diuretice

În insuficiența cardiacă, diureticele produc o creștere a excreției urinare de sodiu și apă, ducând la reducerea volumului de sânge și plasmă (p. 434). Terapia diuretică reduce preîncărcarea și îmbunătățește congestia venoasă pulmonară și sistemică. De asemenea, poate reduce postsarcina și volumul ventricular, ducând la o scădere a tensiunii peretelui ventricular și la creșterea eficienței cardiace.

Deși o scădere a preîncărcării (presiunea de umplere ventriculară) tinde să reducă debitul cardiac, „curba Starling” în insuficiența cardiacă este plată, astfel încât poate exista o

scădere substanțială și benefică a presiunii de umplere cu o mică modificare a debitului cardiac (vezi Figurile 18.22 și 18.26). Cu toate acestea, terapia diuretică excesivă poate provoca o scădere nedorită a debitului cardiac, în special la pacienții cu o componentă diastolică marcată a insuficienței cardiace. Acest lucru duce la hipotensiune arterială, letargie și insuficiență renală.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă cronică severă, în special dacă există insuficiență renală asociată, edemul poate persista, în ciuda terapiei cu diuretice de ansă orală. La astfel de pacienți, o perfuzie intravenoasă de furosemid (5-10 mg/oră) poate iniția o diureză. Combinarea unui diuretic de ansă cu un diuretic tiazidic (de exemplu, bendroflumetiazid 5 mg pe zi) se poate dovedi eficientă, dar aceasta poate provoca o diureză excesivă.

Incidența: crește odată cu vârsta și afectează 5-10% dintre cei în vârstă de 80 de ani.

Cauze frecvente: boală coronariană, hipertensiune arterială și boală valvulară degenerativă calcifică.

Disfuncție diastolică: adesea proeminentă, în special la cei cu antecedente de hipertensiune arterială.

Inhibitorii ECA: îmbunătățesc simptomele și mortalitatea, dar sunt mai frecvent asociați cu hipotensiunea posturală și insuficiența renală decât la pacienții mai tineri.

Diuretice de ansă: de obicei necesare, dar pot fi slab tolerate la cei cu incontinență urinară și la bărbații cu mărire a prostatei.

Dispnee/edem

Fig. 18.26 Efectul tratamentului asupra curbelor de performanță ventriculare în insuficiența cardiacă. Diuretice și venodilatatoare (A), inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și vasodilatatoare mixte (B) și agenți inotropi pozitivi (C).

Antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi, cum ar fi spironolactona și eplerenona, sunt diuretice care economisesc potasiu, care sunt deosebit de benefice la pacienții cu insuficiență cardiacă cu disfuncție sistolică severă a ventriculului stâng. Acestea pot provoca hiperkaliemie, în special atunci când sunt utilizate cu un inhibitor ECA. Ele îmbunătățesc

rezultatul clinic pe termen lung la pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau insuficiență cardiacă după infarct miocardic acut.

Terapia de inhibare a enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) Terapia de inhibare a enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) întrerupe cercul vicios al activării neuroumorale, care este caracteristic insuficienței cardiace moderate și severe, prevenind conversia angiotensinei I în angiotensină II, prevenind astfel vasoconstricția periferică, activarea sistemului nervos și a retenției apei și a sistemului nervos (fig.18). eliberare de aldosteron. Aceste medicamente previn, de asemenea, activarea nedorită a sistemului renină-angiotensină cauzată de terapia diuretică.

În insuficiența cardiacă moderată și severă, inhibitorii ECA pot produce o îmbunătățire substanțială a toleranței la efort și a mortalității. Ele pot, de asemenea, să îmbunătățească rezultatul și să prevină apariția insuficienței cardiace manifeste la pacienții cu funcție reziduală slabă a ventriculului stâng după IM (Caseta 18.16).

Inhibitorii ECA pot provoca hipotensiune arterială simptomatică și afectarea funcției renale, în special la pacienții cu stenoză bilaterală a arterei renale sau cei cu boală renală preexistentă. Poate apărea o creștere a concentrației serice de potasiu care poate compensa hipokaliemia asociată cu terapia cu diuretice de ansă. Inhibitorii ECA cu acțiune scurtă pot provoca scăderi marcate ale TA, în special la vârstnici sau atunci când se inițiază în prezența hipotensiunii, hipovolemiei sau hiponatremiei. La pacienții stabili fără hipotensiune arterială (TA sistolica peste 100 mmHg), inhibitorii ECA pot fi de obicei inițiați în siguranță în comunitate. Cu toate acestea, la alți pacienți, este de obicei recomandabil să se întrerupă administrarea de diuretice timp de 24 de ore înainte de a începe tratamentul cu o doză mică de agent cu acțiune prelungită, de preferință administrată noaptea (Caseta 18.17). Funcția renală și potasiul seric trebuie monitorizate și verificate la 1-2 săptămâni după începerea tratamentului.

Inhibitorii ECA și tratamentul insuficienței cardiace cronice

„Inhibitorii ECA în insuficiența cardiacă cronică datorată disfuncției ventriculare reduc mortalitatea și ratele de reinterne; NNTb medie timp de 3 ani pentru a preveni 1 deces = 26 și pentru obiectivul final combinat de deces sau reinterne = 19.'

• Flather M, et al. Lancet 2000; 355:1575-1581.

Pentru mai multe informații: www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/95/contents.html

Terapia cu blocante a receptorilor de angiotensină

Blocanții receptorilor de angiotensină (BRA; vezi Caseta 18.17) acționează prin blocarea acțiunii angiotensinei II asupra inimii, sistemului vascular periferic și rinichilor. În insuficiența cardiacă, acestea produc modificări hemodinamice benefice care sunt similare cu efectele inhibitorilor ECA (vezi Fig. 18.27), dar sunt în general mai bine tolerate. Acestea

au efecte comparabile asupra mortalității și sunt o alternativă utilă pentru pacienții care nu pot tolera inhibitorii ECA (caseta 18.18).

Angiotensinogen

Căi non-ACE

Angiotensina I

■ Renina (rinichi)

(inhibitori ECA)

Bradikinina ^^Vasodilataţie

de conversie
a angiotensinei
(ACE)

(p-blocante

Activitate simpatică
îmbunătățită

„Antagoniști ai receptorilor X mineralocorticoizi"

Retentie de sare si apa

diuretice)

Fig. 18.27 Activarea neuroumorală și locurile de acțiune ale medicamentelor utilizate în tratamentul insuficienței cardiace.

„În comparație cu inhibitorii ECA, BRA sunt mai bine tolerați și au o eficacitate similară în reducerea evenimentelor cardiovasculare. ARB reduc morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică care sunt intoleranți la inhibitorii ECA. NNTb timp de 5 ani pentru a preveni 1 deces sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă = 8. Adăugarea unui ARB la un inhibitor ECA produce beneficii suplimentare suplimentare. NNTb timp de 5 ani pentru a preveni 1 deces sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă = 16.'

Granger CB, et al. Lancet 2003; 362:772-776.

McMurray JJV, și colab. Lancet 2003; 362:767-771.

Din păcate, ei împărtășesc toate efectele adverse mai grave ale inhibitorilor ECA, inclusiv disfuncția renală și hiperkaliemia. ARB-urile sunt utilizate în mod normal ca o alternativă la inhibitorii ECA, dar cele două pot fi combinate la pacienții cu insuficiență cardiacă rezistentă sau recurentă.

Terapia vasodilatatoare

Aceste medicamente sunt valoroase în insuficiența cardiacă cronică, când inhibitorii ECA sau medicamentele ARB sunt contraindicate (de exemplu, în insuficiența renală severă). Venodilatatoarele, cum ar fi nitrații, reduc preîncărcarea, iar dilatatoarele arteriale, cum ar fi hidralazina, reduc postîncărcarea (vezi Fig. 18.26). Utilizarea lor este limitată de toleranța farmacologică și hipotensiune arterială.

FRM 18.19 Beta-blocante și tratamentul insuficienței cardiace cronice CDIVI

„Adăugarea treptată a p-blocantelor orale în doze mici incrementale la terapia standard, inclusiv inhibitorii ECA, la persoanele cu insuficiență cardiacă reduce rata de deces sau de internare la spital. NNTb timp de 1 an pentru a preveni 1 deces = 21.'

Lechat P, et al. Tiraj 1998; 98:1184-1191.

Shibata MC, et al. Eur J Heart Fail 2001; 34:351-357.

Pentru mai multe informații: www.escardio.org

Terapia cu blocante a receptorilor beta-adrenergici

Beta-blocarea ajută la contracafarea efectelor dăunătoare ale stimulării simpatice îmbunătățite și reduce riscul de aritmii și moarte subită. Când sunt inițiate în doze standard, pot precipita insuficiență cardiacă acută pe cronică, dar atunci când sunt administrate în doze mici incrementale (de exemplu, bisoprololul a început cu o doză de 1,25 mg pe zi și a crescut treptat pe o perioadă de 12 săptămâni până la o doză țintă de întreținere de 10 mg pe zi), pot crește fracția de ejecție, pot îmbunătăți simptomele, pot reduce frecvența spitalizării la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (18). Betablocantele sunt mai eficiente în reducerea mortalității decât inhibitorii ECA: reducerea riscului relativ de 33% față de 20%, respectiv.

Ivabradină

Ivabradina acționează asupra curentului If spre interior în nodul SA, rezultând în reducerea ritmului cardiac. Reduce ratele de spitalizare și mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă din cauza insuficienței sistolice ventriculare stângi moderate sau severe. În studii, efectele sale au fost cele mai marcate la pacienții cu o frecvență cardiacă relativ ridicată (peste 77/min), astfel încât ivabradina este cel mai potrivită pacienților care nu pot lua P-blocante sau la care ritmul cardiac rămâne ridicat în ciuda blocajului P. Este ineficient la pacientii cu fibrilatie atriala.

Digoxină

Digoxina (p. 576) poate fi utilizată pentru a asigura controlul frecvenței la pacienții cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială. La pacienții cu insuficiență cardiacă severă (clasa NYHA III-IV, vezi Caseta 18.5, p. 539), digoxina reduce probabilitatea de spitalizare pentru insuficiență cardiacă, deși nu are niciun efect asupra supraviețuirii pe termen lung.

Amiodarona

Acesta este un medicament anti-aritmic puternic (p. 576) care are un efect inotrop negativ redus și poate fi valoros la pacienții cu funcție slabă a ventriculului stâng. Este eficient doar în tratamentul aritmiilor simptomatice și nu trebuie utilizat ca agent preventiv la pacienții asimptomatici.

Defibrilatoare cardiace implantabile și terapie de resincronizare

Pacienții cu aritmii ventriculare simptomatice și insuficiență cardiacă au un prognostic foarte prost. Indiferent de răspunsul lor la terapia medicamentoasă anti-aritmică, toate ar trebui luate în considerare pentru implantarea unui defibrilator cardiac, deoarece

îmbunătățește supraviețuirea (p. 579). La pacienții cu întârziere marcată a conducerii intraventriculare, depolarizarea prelungită poate duce la contracția necoordonată a ventriculului stâng. Când aceasta este asociată cu insuficiență cardiacă simptomatică severă, trebuie luată în considerare terapia de resincronizare cardiacă. Aici, atât VS cât și RV sunt stimulate simultan (Fig. 18.28) pentru a genera o contracție ventriculară stângă mai coordonată și pentru a îmbunătăți debitul cardiac. Acest lucru este asociat cu simptome îmbunătățite și supraviețuire.

Revascularizare coronariană

Operația de bypass coronarian sau intervenția coronariană percutanată pot îmbunătăți funcția în zonele miocardului care „hibernează" din cauza aprovizionării inadecvate cu sânge și pot fi utilizate pentru a trata pacienții selectați cu atenție cu insuficiență cardiacă și artera coronariană.

Fig. 18.28 Radiografia toracică a unui stimulator cardiac biventricular și defibrilator (terapie de resincronizare cardiacă). Sonda ventriculară dreaptă (RV) este în poziție în apexul ventricular și este utilizată atât pentru stimulare, cât și pentru defibrilare. Sonda ventriculară stângă (LV) este plasată prin sinusul coronar, iar derivația atrială dreaptă (RA) este plasată în anexul atrial drept; ambele sunt folosite doar pentru stimulare.

boala. Dacă este necesar, miocardul „hibernant" poate fi identificat prin ecocardiografie de stres și imagistica nucleară sau RM specializată.

Transplant de inimă

Transplantul cardiac este un tratament stabilit și de succes pentru pacienții cu insuficiență cardiacă intratabilă. Boala coronariană și cardiomiopatia dilatativă sunt cele mai frecvente indicații. Introducerea ciclosporinei pentru imunosupresie (p. 96) a îmbunătățit supraviețuirea, care este în jur de 80% la 1 an. Utilizarea transplantului este limitată de eficacitatea terapiilor moderne cu medicamente și dispozitive, precum și de disponibilitatea inimii donatorilor, deci este în general rezervată pacienților tineri cu simptome severe, în ciuda terapiei optime.

Transplantul convențional de inimă este contraindicat la pacienții cu boală vasculară pulmonară din cauza insuficienței cardiace stângi de lungă durată, a bolilor cardiace congenitale complexe (de exemplu, sindromul Eisenmenger) sau a hipertensiunii pulmonare primare deoarece VD a inimii donatorului poate eșua în fața rezistenței vasculare pulmonare mari. Cu toate acestea, transplantul inimă-plămân poate avea succes la pacienții cu sindrom Eisenmenger. Transplantul pulmonar a fost utilizat pentru hipertensiunea pulmonară primară.

Deși transplantul cardiac produce de obicei o îmbunătățire dramatică a calității vieții primitorului, pot apărea complicații grave:

Respingere. În ciuda terapiei de rutină cu ciclosporină A, azatioprină și corticosteroizi, episoadele de respingere sunt frecvente și pot prezenta insuficiență cardiacă, aritmii sau modificări subtile ECG; biopsia cardiacă este adesea folosită pentru a confirma diagnosticul înainte de a începe tratamentul cu doze mari de corticosteroizi.

Ateroscleroza accelerată. Insuficiența cardiacă recurentă se datorează adesea aterosclerozei progresive în arterele coronare ale inimii donatorului. Acest lucru nu este limitat la pacienții care au suferit transplant pentru boală coronariană și este probabil o manifestare a respingerii cronice. Angina este rară deoarece inima a fost denervată.

Infecţie. Infecția oportunistă cu organisme precum citomegalovirusul sau Aspergillus rămâne o cauză majoră de deces la primitorii de transplant.

Dispozitive de asistență ventriculară

Din cauza aprovizionării limitate de organe donatoare, dispozitivele de asistență ventriculară (VAD) au fost folosite ca:

o punte către transplantul cardiac

potențială terapie pe termen lung

terapie de restaurare pe termen scurt în urma unei leziuni potențial reversibile, de exemplu miocardită virală.

VAD-urile ajută debitul cardiac prin utilizarea unei pompe cu rolă, centrifugă sau pulsatilă care, în unele cazuri, este implantabilă și portabilă. Ei extrag sângele prin canule introduse în atrii sau apex ventricular și îl pompează în artera pulmonară sau aortă. Ele sunt concepute nu numai pentru a descărca ventriculii, ci și pentru a oferi sprijin circulației pulmonare și sistemice. Aplicarea lor mai răspândită este limitată de ratele mari de complicații (hemoragie, embolie sistemică, infecție, sechele neurologice și renale), deși au fost demonstrate unele îmbunătățiri ale supraviețuirii și calității vieții la pacienții cu insuficiență cardiacă severă.

Sincopă și presincopă

Termenul „sincopă” se referă la pierderea bruscă a conștienței din cauza perfuziei cerebrale reduse. „Presincopa” se referă la amețeli în care individul crede că se poate pierde. Sincopa afectează la un moment dat aproximativ 20% din populație și reprezintă mai mult de 5% din internările în spital. Amețelile și presincopa sunt foarte frecvente la bătrânețe (p. 173). Simptomele sunt invalidante, subminează încrederea și independența și pot afecta

capacitatea unei persoane de a lucra sau de a conduce. Există trei mecanisme principale care stau la baza presincopei sau sincopei recurente:

sincopă cardiacă datorată disfuncției cardiace mecanice sau aritmiei

sincopă neurocardiogenă, în care un reflex autonom anormal provoacă bradicardie și/sau hipotensiune arterială

hipotensiunea posturală, în care vasoconstricția periferică fiziologică în picioare este afectată, duc la hipotensiune arterială.

Pierderea conștienței poate fi cauzată și de o patologie non-cardică, cum ar fi epilepsia, ischemia cerebrovasculară sau hipoglicemia (Fig. 18.29).

Diagnostic diferenţial

Anamneza, de la pacient sau de la un martor, este cheia stabilirii unui diagnostic. Trebuie acordată atenție potențialilor factori declanșatori (de exemplu, medicație, efort, postură), aspectul victimei (de exemplu, culoarea, activitatea convulsivă), durata episodului și viteza de recuperare (caseta 18.20). Sincopa cardiacă este de obicei bruscă, dar poate fi asociată cu ameţeli premonitori, palpitații sau disconfort toracic. Pana este de obicei scurtă și recuperarea rapidă. Sincopa neurocardiogenă va fi adesea asociată cu un declanșator situațional, iar pacientul poate prezenta înroșire, greață și stare generală de rău timp de câteva minute după aceea. Pacienții cu convulsii nu prezintă paloare, pot avea mișcări anormale, de obicei durează mai mult de 5 minute pentru a se recupera și sunt adesea confuzi. Un istoric de vertij de rotație sugerează o tulburare labirintică sau vestibulară (p. 1167). Modelul și descrierea simptomelor pacientului trebuie să indice mecanismul probabil și să ajute la determinarea investigațiilor ulterioare (Fig. 18.30). Hipotensiunea posturală este în mod normal evidentă din anamneză, presincopa sau, mai rar, sincopa, care apare în câteva secunde de la starea în picioare.

Fig. 18.30 Un ghid simplu pentru investigarea și diagnosticul presincopei și sincopei recidivante.

Sincopa cardiacă

Aritmie

Amețelile pot apărea cu multe aritmii, dar întreruperile (atacurile Stokes-Adams, p. 572) se datorează de obicei bradicardiei profunde sau tahiaritmiilor ventriculare maligne. ECG cu 12 derivații poate prezenta dovezi ale bolii sistemului de conducere (de exemplu bradicardie sinusală, bloc atrioventricular, bloc de ramură sau deviație a axei), care ar predispune pacientul la bradicardie, dar cheia stabilirii unui diagnostic este obținerea unei înregistrări ECG în timp ce simptomele sunt prezente. Deoarece tulburările minore de ritm sunt frecvente, mai ales la bătrânețe, simptomele trebuie să apară în același timp cu o aritmie înregistrată înainte de a putea fi pus un diagnostic. Înregistrările ECG ambulatoriu sunt utile numai dacă simptomele apar de mai multe ori pe săptămână. Înregistratoarele ECG activate de pacient sunt utile pentru examinarea ritmului la pacienții cu amețeli recurente, dar nu sunt utile în evaluarea întreruperilor bruște. Când aceste investigații nu reușesc să stabilească o cauză la pacienții cu presincopă sau sincopă, un reportofon ECG implantabil poate fi amplasat subcutanat peste toracele din stânga sus. Acest dispozitiv înregistrează continuu ritmul cardiac și se va activa automat dacă apare bradicardie sau tahicardie extremă. Memoria ECG poate fi, de asemenea, marcată de pacient, folosind un activator de mână. ECG-urile stocate pot fi accesate de către centrul de implantare, folosind un dispozitiv de telemetrie într-o clinică sau folosind un sistem de monitorizare la domiciliu printr-un link online.

Boala cardiacă structurală

Stenoza aortică severă și cardiomiopatia obstructivă hipertrofică pot duce la amețeli sau sincope la efort. Aceasta este cauzată de hipotensiune arterială profundă din cauza scăderii debitului cardiac sau a eșecului de a crește debitul în timpul efortului, cuplată cu vasodilatația periferică indusă de efort. Boala coronariană severă poate produce aceleași simptome din cauza disfuncției ventriculare stângi ischemice. La acești pacienți apar și aritmii de efort.

Sincopa neurocardiogenă

Aceasta cuprinde o familie de sindroame în care bradicardia și/sau hipotensiunea apar din cauza unei serii de reflexe autonome anormale. Cele două afecțiuni principale sunt sindromul sinusului carotidian hipersensibil și sincopa vasovagală malignă.

Sincopa situațională

Acesta este denumirea colectivă dată unor variante ale sincopei neurocardiogenice care apar în prezența unor factori declanșatori identificabili (de exemplu, sincopa de tuse, sincopa de micțiune).

Sincopa vasovagală

Acest lucru este declanșat în mod normal de o reducere a întoarcerii venoase din cauza stării în picioare prelungite, a căldurii excesive sau a unei mese copioase. Este mediată de reflexul Bezold-Jarisch, în care o combinație de activare simpatică și

revenirea venoasă redusă din cauza unui răspuns vasoconstrictor afectat la statul în picioare, duce la contracția viguroasă a ventriculilor relativ insuficient umpluți. Aceasta stimulează mecanoreceptorii ventriculari, producând activarea parasimpatică (vagală) și sevrajul simpatic, provocând bradicardie, vasodilatație sau ambele. Testarea cu masa înclinată cu capul în sus este un test de provocare utilizat pentru stabilirea diagnosticului și implică poziționarea pacientului în decubit dorsal pe o masă căptușită care este apoi înclinată la un unghi de 60-70° timp de până la 45 de minute, în timp ce răspunsurile ECG și TA sunt monitorizate. Un test pozitiv este caracterizat prin bradicardie (răspuns cardio-inhibitor) și/sau hipotensiune (răspuns vasodepresor) asociate cu simptome tipice. Managementul inițial implică modificarea stilului de viață (suplimente de sare și evitarea stării în picioare prelungite, deshidratarea sau lipsa meselor). În cazurile rezistente, terapia medicamentoasă poate fi încercată, deși eficacitatea este inconsecventă în studiile clinice. Fludrocortizonul (provoacă retenție de sodiu și apă și mărește volumul plasmatic), disopiramida (un agent vagolitic) sau midodrina (un agonist vasoconstrictor al receptorilor adrenergici) pot fi de ajutor. Beta-blocantele (inhibă activarea simpatică inițială) sunt rareori eficiente și sunt rareori utilizate. La pacienții cu sincopă vasovagală rezistentă la care bradicardia este răspunsul predominant, poate fi util un stimulator cardiac cu două camere. Pacienții cu o excreție urinară de sodiu mai mică de 170 mmol/zi pot răspunde la încărcarea cu sare.

Sindromul sinusului carotidian hipersensibil

Sindromul sinusului carotidian hipersensibil (HCSS) determină presincopă sau sincopă din cauza bradicardiei reflexe și a vasodilatației. Baroreceptorii carotidieni sunt implicați în reglarea TA și sunt activați de creșterea TA, rezultând o descărcare vagală care determină o scădere compensatorie a TA. În HCSS, baroreceptorul este sensibil la presiunea externă (de exemplu, în timpul mișcării gâtului sau dacă este purtat un guler strâns), astfel încât presiunea asupra arterei carotide provoacă o descărcare vagală inadecvată și intensă. Diagnosticul poate fi stabilit prin monitorizarea ECG și TA în timpul presiunii sinusului carotidian. Această manevră nu trebuie încercată la pacienții cu bătaie carotidiană sau cu antecedente de boală cerebrovasculară din cauza riscului de accident vascular cerebral embolic. Un răspuns cardio-inhibitor pozitiv este definit ca o pauză sinusală de 3 secunde sau mai mult; un răspuns vasodepresor pozitiv este definit ca o scădere a TA sistolică mai mare de 50 mmHg. Presiunea sinusului carotidian va produce rezultate pozitive la aproximativ 10% dintre persoanele în vârstă, dar mai puțin de 25% dintre aceștia experimentează sincopă spontană. Prin urmare, simptomele nu trebuie atribuite HCSS decât dacă sunt reproduse prin presiunea sinusului carotidian. Implantarea stimulatorului cardiac cu două camere previne de obicei sincopa la pacienții cu răspunsul cardio-inhibitor mai frecvent.

Hipotensiune arterială posturală

Acest lucru este cauzat de o defecțiune a mecanismelor normale de compensare posturală. Hipovolemia relativă (de multe ori din cauza terapiei diuretice excesive), degenerescența simpatică (diabet zaharat, boala Parkinson, îmbătrânire) și terapia medicamentoasă (vasodilatatoare, antidepresive) pot cauza sau agrava problema. Tratamentul este adesea ineficient; cu toate acestea, poate fi de ajutor retragerea medicamentelor inutile și sfătuirea pacientului să poarte ciorapi elastici gradați și să se ridice încet. Fludrocortizonul, care poate extinde volumul sanguin prin retenția de sodiu și apă, poate fi de valoare.

palpitații

Palpitația este un simptom foarte frecvent și uneori înspăimântător. Pacienții folosesc termenul pentru a descrie multe senzații, inclusiv o bătăi neobișnuit de neobișnuit de neobișnuit, rapide, lente sau puternice ale inimii, sau chiar dureri în piept sau dificultăți de respirație. Evaluarea inițială ar trebui să se concentreze pe determinarea mecanismului său probabil și dacă există sau nu o boală cardiacă subiacentă semnificativă.

O descriere detaliată a senzației este esențială, iar pacienții trebuie să fie rugați să-și descrie simptomele în mod clar sau să demonstreze senzația de ritm prin loviri cu mâna. Un diagnostic provizoriu poate fi pus de obicei pe baza unui istoric amănunțit (Caseta 18.21 și Fig. 18.31). Diagnosticul trebuie confirmat printr-o înregistrare ECG în timpul unui episod folosind un monitor ECG ambulator sau un reportofon ECG activat de pacient.

Fig. 18.31 O abordare simplă a diagnosticului de palpitație.

Crizele recurente, dar de scurtă durată, de bătăi neregulate ale inimii se datorează, de obicei, extrasistolelor atriale sau ventriculare (bătăi ectopice). Unii pacienți vor descrie experiența ca o „răsturnire" sau o „șoctură" în piept, în timp ce alții raportează bătăi scăzute sau ratate. Extrasistolele sunt adesea mai frecvente în perioadele de stres sau debilitate; pot fi declanșate de alcool sau nicotină.

Episoadele de bătăi ale inimii puternice, puternice și relativ rapide (90-120/min) sunt o manifestare comună a anxietății. Acestea pot reflecta, de asemenea, o circulație hiperdinamică, cum ar fi anemie, sarcină și tireotoxicoză și pot apărea în unele forme de boală valvulară (de exemplu regurgitarea aortică). Crizele discrete de bătăi ale inimii foarte rapide (peste 120/min) sunt mai probabil să se datoreze unei tahiaritmii paroxistice. Tahicardiile supraventriculare și ventriculare se pot prezenta în acest fel. În schimb, episoadele de fibrilație atrială se prezintă de obicei cu palpitații neregulate și de obicei rapide.

Palpitația este de obicei benignă și, chiar dacă simptomele pacientului se datorează unei aritmii, perspectivele sunt bune dacă nu există o boală cardiacă structurală subiacentă. Majoritatea cazurilor se datorează conștientizării bătăilor normale ale inimii, unei tahicardii

sinusale sau extrasistolelor benigne, caz în care o explicație și o reasigurare poate fi tot ceea ce este necesar. Palpitațiile asociate cu presincopa sau sincopa pot reflecta boli structurale sau electrice mai grave și ar trebui investigate fără întârziere.

Diagnosticul și managementul aritmiilor individuale sunt luate în considerare la paginile 562-579.

Stop cardiac și moarte subită cardiacă

Stopul cardiac descrie pierderea bruscă și completă a debitului cardiac din cauza asistolei, tahicardiei sau fibrilației ventriculare sau pierderii contracției cardiace mecanice (activitate electrică fără puls). Diagnosticul clinic se bazează pe faptul că victima este inconștientă și lipsită de puls; respirația poate dura ceva timp pentru a se opri complet după stop cardiac. Moartea este practic inevitabilă, cu excepția cazului în care un tratament eficient este administrat prompt.

Boala coronariană (85%)

Ischemie miocardică

MI acut

IM anterior cu cicatrici miocardice

Boală cardiacă structurală (10%)

Stenoza aortică (pag. 620)

Cardiomiopatie hipertrofică (pag. 637)

Cardiomiopatie dilatată (pag. 636)

Displazia ventriculară dreaptă aritmogenă (pag. 638)

Boală cardiacă congenitală (pag. 629)

Fără boală cardiacă structurală (5%)

Sindromul QT lung (pag. 570)

Sindromul Brugada (pag. 571)

Sindromul Wolff-Parkinson-White (pag. 568)

Reacții adverse la medicamente (torsades de pointes, p. 570)

Anomalii electrolitice severe

Moartea subită cardiacă este de obicei cauzată de o aritmie catastrofală și reprezintă 25-30% din decesele cauzate de boli cardiovasculare, cauzând aproximativ 70 000-90 000 de vieți anual în Marea Britanie. Multe dintre aceste decese pot fi prevenite. Aritmiile complică multe tipuri de boli de inimă și pot apărea uneori în absența unor anomalii structurale recunoscute (cauzele sunt enumerate în Caseta 18.22). Moartea subită apare mai rar din cauza unei catastrofe mecanice acute, cum ar fi ruptura cardiacă sau disecția aortică (pag. 597 și 605).

Boala coronariană este cea mai frecventă afecțiune care duce la stop cardiac. Fibrilația ventriculară sau tahicardia ventriculară este frecventă în primele ore de IM și multe victime mor înainte de a se solicita ajutor medical. Până la o treime dintre persoanele care dezvoltă IM mor înainte de a ajunge la spital, subliniind importanța educării publicului pentru a recunoaște simptomele și pentru a căuta rapid ajutor medical. Ischemia miocardică acută (în absența infarctului) poate provoca și aceste aritmii, deși mai rar. Pacienții cu antecedente de IM pot fi expuși riscului de moarte subită aritmică, mai ales dacă există cicatrici și afectare extinse a ventriculului stâng sau dacă există ischemie miocardică în curs de desfășurare. La acești pacienți, riscul este redus prin tratamentul insuficienței cardiace cu P-blocante și inhibitori ECA și prin revascularizare coronariană. Pentru unii pacienți, riscul de moarte subită este redus prin implantarea unui defibrilator cardiac (p. 579).

Etiologia stopului cardiac

Stopul cardiac poate fi cauzat de fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară fără puls, asistolie sau activitate electrică fără puls.

Fibrilație ventriculară și tahicardie ventriculară fără puls

Acestea sunt cele mai comune și mai ușor de tratat ritmuri de stop cardiac. Fibrilația ventriculară produce o mișcare rapidă, ineficientă, necoordonată a ventriculilor, care, prin urmare, nu produce puls. ECG (Fig. 18.32) arată complexe ventriculare rapide, bizare și neregulate. Tahicardia ventriculară (p. 569) poate provoca stop cardiac dacă frecvența ventriculară este atât de rapidă încât contracția mecanică și relaxarea efectivă nu pot apărea, mai ales în prezența unei insuficiențe ventriculare stângi severe. Poate degenera în fibrilație ventriculară. Defibrilarea va restabili debitul cardiac la peste 80% dintre pacienți, dacă este livrat imediat. Cu toate acestea, șansele de supraviețuire scad cu cel puțin 10% cu fiecare minut de întârziere și cu mai mult dacă nu se acordă suport vital de bază (vezi mai jos); astfel furnizarea acestora este cheia supraviețuirii.

Fig. 18.32 Fibrilatie ventriculara. Un ritm haotic bizar, inițiat în acest caz de două bătăi ectopice ventriculare în succesiune rapidă.

Asistolie

Acest lucru se întâmplă atunci când nu există activitate electrică în interiorul ventriculilor și se datorează de obicei eșecului țesutului conducător sau leziunii ventriculare masive care complică MI. O lovitură precordială, un masaj cardiac extern sau administrarea intravenoasă de atropină sau adrenalină (epinefrină) pot restabili activitatea cardiacă. Când se datorează insuficienței tisulare de conducere, va fi necesară implantarea permanentă a stimulatorului cardiac dacă individul supraviețuiește.

Activitate electrică fără puls

Acest lucru se întâmplă atunci când nu există un debit cardiac eficient în ciuda prezenței unei activități electrice organizate. Poate fi cauzată de afecțiuni reversibile, cum ar fi hipovolemie, tamponada cardiacă sau pneumotorax tensional (vezi Fig. 18.35 de mai jos), dar se datorează adesea unui eveniment catastrofal, cum ar fi ruptura cardiacă sau embolia pulmonară masivă și, prin urmare, are un prognostic extrem de prost.

Managementul stopului cardiac

Lanțul supraviețuirii

Acest termen se referă la succesiunea de evenimente care este necesară pentru a maximiza șansele de supraviețuire a victimei unui stop cardiac (Fig. 18.33). Supraviețuirea este cel mai probabil dacă toate verigile din lanț sunt puternice: adică dacă se asistează la arest, se solicită imediat ajutor, un suport vital de bază este administrat de o persoană instruită, serviciile medicale de urgență răspund prompt și defibrilarea se realizează în câteva minute. O bună pregătire atât în ceea ce privește suportul de bază, cât și cel avansat este esențială și ar trebui menținută prin cursuri regulate de perfecționare. În ultimii ani, defibrilarea cu acces public a fost introdusă în locuri cu densitate mare a populației, în special acolo unde congestionarea traficului poate împiedica răspunsul serviciilor de urgență, cum ar fi gările, aeroporturile și stadioanele sportive. Persoanele desemnate pot răspunde la un stop cardiac folosind un suport vital de bază și un defibrilator extern automat.

Suport vital de bază

Suportul de bază al vieții (BLS) cuprinde manevre care urmăresc menținerea unui nivel scăzut de circulație până când poate fi administrat un tratament mai definitiv cu suport de viață avansat. Abordarea ABCDE a managementului pacientului colaps trebuie urmată: evaluarea promptă și restabilirea căilor respiratorii, menținerea ventilației cu ajutorul Respirației de salvare (respirație „gură la gură"), menținerea circulației prin compresii toracice; Invaliditatea, la pacientii resuscitati, se refera

Nu răspunde?

Apelați
serviciile de urgență

30 de compresii toracice

2 respirații de salvare

30 de compresii

Fig. 18.34 Algoritm pentru suportul de bază al vieții pentru adulți. Pentru mai multe informații, consultați www.resus.org.uk. Din ghidurile Consiliului de Resuscitare (Marea Britanie) - vezi p. 641.

la evaluarea stării neurologice, iar Expunerea implică îndepărtarea hainelor pentru a permite defibrilarea, auscultarea toracelui și evaluarea unei erupții cutanate cauzate de anafilaxie, leziuni sau așa mai departe (Fig. 18.34). RCP numai pentru compresia toracică („doar mâinile") este mai ușor de învățat și administrat de către membrii publicului, iar acum este susținută în campaniile de educație publică.

Suport vital avansat (ALS)

ALS (Fig. 18.35) are ca scop restabilirea ritmului cardiac normal prin defibrilare atunci când cauza stopului cardiac se datorează unei tahiaritmii, sau restabilirea debitului cardiac prin corectarea altor cauze reversibile ale stopului cardiac. ALS poate implica, de asemenea, administrarea de medicamente intravenoase la

susține circulația și intubația endotraheală pentru a ventila plămânii.

Dacă este martor un stop cardiac, o lovitură precordială poate transforma uneori fibrilația ventriculară sau tahicardia în ritm normal, dar acest lucru este inutil dacă stopul cardiac a durat mai mult de câteva secunde. Prioritatea este evaluarea ritmului cardiac al pacientului prin atașarea unui defibrilator sau monitor. Fibrilația ventriculară sau tahicardia ventriculară fără puls se tratează cu defibrilație imediată. Este mai probabil ca defibrilarea

să fie eficientă dacă se utilizează un defibrilator cu șoc bifazic, unde polaritatea șocului este inversată la jumătatea administrării acestuia. Defibrilarea este de obicei administrată folosind un șoc bifazic de 150 de joule, iar RCP a fost reluată imediat timp de 2 minute fără a încerca să confirme restabilirea pulsului, deoarece restabilirea debitului cardiac mecanic apare rareori imediat după defibrilarea cu succes. Dacă, după 2 minute, pulsul nu este restabilit, se administrează un șoc bifazic suplimentar de 150-200 jouli. Ulterior, șocuri bifazice suplimentare de 150-200 jouli sunt administrate la fiecare 2 minute după fiecare ciclu de resuscitare cardiopulmonară (CPR). În timpul resuscitării, adrenalină (epinefrină, 1 mg IV) trebuie administrată la fiecare 3-5 minute și trebuie luată în considerare utilizarea amiodaronei intravenoase, mai ales dacă fibrilația ventriculară sau tahicardia ventriculară reincepe după defibrilarea cu succes.

Fibrilația ventriculară de amplitudine mică, sau „FV fină", poate imita asistolia. Dacă asistolia nu poate fi diagnosticată cu încredere, pacientul trebuie tratat pentru FV și defibrilat. Dacă se observă un ritm electric care ar fi de așteptat să producă un debit cardiac, este prezentă „activitate electrică fără puls". Activitatea electrică fără puls este tratată prin administrarea continuă de CPR și adrenalină (epinefrină), în timp ce se caută astfel de cauze. Asistolia este tratată în mod similar, cu sprijin suplimentar de atropină și uneori stimulare externă sau transvenoasă în încercarea de a genera un ritm electric.

Există multe cauze potențial reversibile ale stopului cardiac și cauzele principale pot fi reținute cu ușurință ca o listă de patru H și patru T (vezi Fig. 18.35).

Supraviețuitorii stopului cardiac

Pacienții care supraviețuiesc unui stop cardiac cauzat de infarct miocardic acut nu au nevoie de un tratament specific în afara celui dat celor care se recuperează după un infarct necomplicat, deoarece prognosticul lor este similar (p. 599). Cei cu cauze reversibile, cum ar fi ischemia indusă de efort sau stenoza aortică, ar trebui tratată cauza de bază, dacă este posibil. Supraviețuitorii tahicardiei ventriculare sau ventriculare

stopul fibrilației la care nu poate fi identificată nicio cauză reversibilă poate fi expus riscului unui alt episod și ar trebui luat în considerare pentru un defibrilator cardiac implantabil (p. 579) și terapia medicamentoasă anti-aritmică.

Zgomote și suflu anormale ale inimii

Primul indiciu al bolii cardiace poate fi descoperirea unui sunet anormal la auscultare (Caseta 18.23). Acest lucru poate fi ocazional - de exemplu, în timpul unei examinări de rutină a copilăriei - sau poate fi determinat de simptome de boli de inimă. Evaluarea clinică este utilă și este susținută de o evaluare mai detaliată a sunetului sau a suflului anormal folosind ecocardiografie.

Sunetul este cardiac?

Zgomotele și suflurile cardiace suplimentare demonstrează o relație consistentă cu o anumită parte a ciclului cardiac, dar zgomotele extracardiace (de exemplu frecarea pleurală sau zumzetul venos) nu. Frecarea pericardică produce un zgomot caracteristic de zgâriere (o „frecare" pericardică), care poate avea două componente corespunzătoare sistolei atriale și ventriculare și poate varia în funcție de postură și respirație.

Sunetul este patologic?

Zgomotele patologice și murmurele sunt produsul fluxului sanguin turbulent sau umplerii ventriculare rapide din cauza condițiilor anormale de încărcare. Unele sunete adăugate sunt fiziologice, dar pot apărea și în condiții patologice; de exemplu, un al treilea sunet este frecvent la tineri și în timpul sarcinii, dar este și o caracteristică a insuficienței cardiace (vezi Caseta 18.23). În mod similar, un suflu sistolic datorat turbulenței în tractul de ieșire al ventriculului drept poate să apară în stări hiperdinamice (de exemplu, anemie, sarcină), dar se poate datora și stenozei pulmonare sau unui șunt intracardiac care duce la supraîncărcare de volum a VD (de exemplu, defect septal atrial).

Suflurile benigne nu apar în diastolă (caseta 18.24), iar suflurile sistolice care iradiază sau sunt asociate cu un fior sunt aproape întotdeauna patologice.

Evaluarea auscultatoare a unui suflu cardiac

Timpul, intensitatea, locația, radiația și calitatea sunt toate indicii utile despre originea și natura unui suflu cardiac (Caseta 18.25). Radiația unui suflu este determinată de direcția fluxului sanguin turbulent și este detectabilă numai atunci când există un jet de mare viteză, cum ar fi insuficiența mitrală (radiații de la apex la axilă) sau stenoza aortică (radiații de la bază la gât). În mod similar, înălțimea și calitatea sunetului pot ajuta la distingerea murmurului,

cum ar fi suflul „suflante" al insuficienței mitrale sau suflul „răpit" al stenozei aortice.

Poziția unui suflu în raport cu ciclul cardiac este crucială și trebuie evaluată prin sincronizarea acestuia cu zgomotele inimii, pulsul carotidian și bătăile apexului (Figurile 18.36 și 18.37).

Suflu sistolic

Suflule sistolice de ejecție sunt asociate cu obstrucția tractului de evacuare ventricular și apar la mijlocul sistolei cu un model crescendo-decrescendo, reflectând viteza în schimbare a fluxului sanguin (Caseta 18.26). Suflule pansistolice mențin o intensitate constantă și se extind de la primul zgomot cardiac pe tot parcursul sistolei până la al doilea zgomot cardiac,

uneori ascunzându-l. Acestea apar atunci când sângele se scurge dintr-un ventricul într-o cameră de joasă presiune la o viteză uniformă sau constantă. Regurgitarea mitrală, insuficiența tricuspidiană și defectul septal ventricular sunt singurele cauze ale unui suflu pansistolic. Suflule sistolice tardive sunt neobișnuite, dar pot apărea în prolapsul valvei mitrale, dacă insuficiența mitrală este limitată la sistolă tardivă, și cardiomiopatia obstructivă hipertrofică, dacă obstrucția dinamică apare târziu în sistolă.

Suflu diastolic

Acestea se datorează fluxului accelerat sau turbulent prin valvele mitrale sau tricuspide. Sunt zgomote joase, care sunt adesea greu de auzit și trebuie evaluate cu clopoțelul stetoscopului. Un suflu mijlociu-diastolic se poate datora stenozei mitrale (situate la apex și axilei), stenozei tricuspidiene (situate la marginea sternală stângă), fluxului crescut prin valva mitrală (de exemplu, suflul în jos și înapoi al insuficienței mitrale severe) sau debit crescut prin valva tricuspidiană (de exemplu, printr-un defect septal mare de la stânga la dreapta). Suflurile diastolice precoce au o calitate moale, suflantă cu a

sau deschidere

sunet de aortiO|—| proteză

Sunete

Fig. 18.36 Relația ciclului cardiac cu ECG, unda de presiune a ventriculului stâng și poziția zgomotelor cardiace.

Suflu sistolic tardiv (prolaps de valvă mitrală)

Suflu diastolic precoce (insuficiență aortică sau pulmonară)

Suflu mediu diastolic (stenoză mitrală, stenoză tricuspidiană, suflu de flux mitral sau tricuspidian) |

Fig. 18.37 Momentul și modelul suflulor cardiace.

model decrescendo și trebuie evaluat cu diafragma stetoscopului. Acestea se datorează regurgitării de-a lungul valvelor aortice sau pulmonare și sunt cel mai bine auzite la marginea sternului stâng, cu pacientul stând înainte în expirație reținută.

Suflu continuu

Acestea rezultă dintr-o combinație de flux sistolic și diastolic (de exemplu ductus arteriosus persistent) și trebuie să fie distinse de zgomotele extracardiace, cum ar fi zgomotele de la șunturile arteriale, zumzetul venos (rate mari ale fluxului venos la copii) și frecarea pericardică.

Caracteristicile defectelor valvei specifice și ale anomaliilor congenitale sunt descrise la paginile 613 și 629.

TULburări ale ritmului cardiac, ale ritmului și ale conducerii

Bătăile inimii sunt inițiate în mod normal de o descărcare electrică din nodul sinoatrial (sinus). Atriile și ventriculii se depolarizează apoi secvențial pe măsură ce depolarizarea electrică trece prin țesuturi conductoare specializate (vezi Fig. 18.4, p. 529). Nodul sinusal acționează ca un stimulator cardiac și rata sa intrinsecă este reglată de sistemul nervos autonom; activitatea vagală scade ritmul cardiac, iar activitatea simpatică o crește prin nervii simpatici cardiaci și catecolaminele circulante.

Dacă frecvența sinusală devine excesiv de lentă, o altă parte, mai distală a sistemului de conducere poate să-și asume rolul de stimulator cardiac. Acesta este cunoscut sub numele de ritm de evadare și poate apărea în nodul atrioventricular (AV) sau în fascicul His (ritm joncțional) sau în ventriculi (ritm idioventricular).

O aritmie cardiacă este o tulburare a ritmului electric al inimii. Aritmiile sunt adesea o manifestare a bolii cardiace structurale, dar pot apărea și din cauza conducerii anormale sau a depolarizării într-o inimă altfel sănătoasă. O frecvență cardiacă mai mare de 100/min se numește tahicardie, iar o frecvență cardiacă mai mică de 60/min se numește bradicardie.

Există trei mecanisme principale ale tahicardiei:

Automatitate crescută. Tahicardia este produsă de depolarizarea spontană repetată a unui focar ectopic, adesea ca răspuns la catecolamine.

Reintrare. Tahicardia este inițiată de o bătaie ectopică și susținută de un circuit de reintrare (Fig. 18.38). Majoritatea tahiaritmiilor se datorează reintrarii.

Activitate declanșată. Acest lucru poate provoca aritmii ventriculare la pacienții cu boală coronariană. Este o formă de depolarizare secundară care decurge dintr-o membrană celulară incomplet repolarizată.

Bradicardia se poate datora:

Automaticitate redusă, de exemplu bradicardie sinusală.

Conducție blocată sau anormal de lentă, de exemplu bloc AV.

O aritmie poate fi de origine „supraventriculară” (sinusală, atrială sau joncțională) sau ventriculară. Ritmurile supraventriculare produc de obicei complexe QRS înguste, deoarece ventriculii sunt depolarizați în secvența lor normală prin nodul AV și fascicul de His. În schimb, ritmurile ventriculare produc complexe QRS largi, bizare, deoarece ventriculii sunt activați într-o secvență anormală. Ocazional, totuși, un ritm supraventricular poate produce complexe QRS largi sau largi datorită blocului de ramură coexistent sau prezenței unei conexiuni atrioventriculare suplimentare (cale accesorie, vezi mai jos).

Bradicardiile provoacă simptome care reflectă debit cardiac scăzut: oboseală, amețeli și sincopă. Tahicardiile provoacă palpitații rapide, amețeli, disconfort toracic sau dispnee. Tahicardiile extreme pot provoca sincope, deoarece inima nu se poate contracta sau relaxa corespunzător la ritmuri extreme. Bradicardiile sau tahicardiile extreme pot precipita moartea subită sau stopul cardiac.

Ritmuri nodale sinoatriale

Aritmie sinusală

Alterarea fazică a frecvenței cardiace în timpul respirației (frecvența sinusală crește în timpul inspirației și încetinește în timpul expirației) este o consecință a activității normale a sistemului nervos parasimpatic și poate fi pronunțată la copii. Absența acestei variații normale a ritmului cardiac odată cu respirația sau cu modificările posturii poate fi o caracteristică a neuropatiei autonome (p. 831).

Bradicardie sinusala

O rată sinusală mai mică de 60/min poate apărea la persoanele sănătoase în repaus și este o constatare frecventă la sportivi. Unele cauze patologice sunt enumerate în Caseta 18.27. Bradicardia sinusală asimptomatică nu necesită tratament. Bradicardia sinusală acută simptomatică răspunde de obicei la atropină intravenoasă 0,6-1,2 mg. Pacienții cu bradicardie sinusală simptomatică recurentă sau persistentă trebuie luați în considerare pentru implantarea stimulatorului cardiac.

Tahicardie sinusala

Aceasta este definită ca o frecvență sinusală mai mare de 100/min și se datorează, de obicei, unei creșteri a activității simpatice asociate cu efort, emoție, sarcină sau patologie (vezi Caseta 18.27). Adulții tineri pot produce o frecvență sinusală rapidă, de până la 200/min, în timpul exercițiilor intense.

Boala sinoatrială (sindromul sinusului bolnav)

Boala sinoatrială poate apărea la orice vârstă, dar este cea mai frecventă la persoanele în vârstă. Patologia de bază implică fibroză, modificări degenerative sau ischemie a nodului SA (sinus). Afecțiunea este caracterizată printr-o varietate de aritmii (caseta 18.28) și se poate prezenta cu palpitații, amețeli sau sincope, datorate tahicardiei intermitente, bradicardiei sau pauzelor fără activitate atrială sau ventriculară (bloc SA sau stop sinusal) (Fig. 18.39).

Un stimulator cardiac permanent poate aduce beneficii pacienților cu simptome supărătoare din cauza bradicardiilor spontane sau celor cu bradicardii simptomatice induse de medicamentele necesare pentru prevenirea tahiaritmiilor. Stimularea atrială poate preveni episoadele de fibrilație atrială. Stimularea îmbunătățește simptomele, dar nu și prognosticul și nu este indicată la pacienții care sunt asimptomatici.

Tahiaritmii atriale

Bătăi ectopice atriale (extrasistole, bătăi premature)

Acestea de obicei nu provoacă simptome, dar pot da senzația unei bătăi ratate sau a unei bătăi anormal de puternice. ECG (Fig. 18.40) arată un complex QRS prematur, dar de altfel normal; dacă este vizibilă, unda P precedentă are o morfologie diferită deoarece atriile se activează dintr-un loc anormal. În cele mai multe cazuri, acestea nu au nicio consecință, deși bătăile ectopice atriale foarte frecvente pot anunța apariția fibrilației atriale. Tratamentul este rareori necesar, dar P-blocantele pot fi utilizate dacă simptomele sunt intruzive.

Fig. 18.40 Bătăi ectopice atriale. Primul, al doilea și al cincilea complex sunt bătăi normale ale sinusurilor. Al treilea, al patrulea și al șaselea complex sunt bătăi ectopice atriale cu complexe QRS identice și unde P anormale (uneori abia vizibile).

Tahicardie atrială

Tahicardia atrială poate fi o manifestare a automatității atriale crescute, a bolii sinoatriale sau a toxicității digoxinei. Produce o tahicardie cu complex îngust cu morfologie anormală a undei P, uneori asociată cu bloc AV dacă frecvența atrială este rapidă. Poate răspunde la P-blocante, care reduc automatismul, sau la medicamentele antiaritmice de clasa I sau III (vezi Caseta 18.38, p. 575). Răspunsul ventricular în tahicardiile atriale rapide poate fi controlat de medicamente care blochează nodul AV. Ablația cu cateter (p. 577) poate fi utilizată pentru a viza locul ectopic și ar trebui oferită ca alternativă la medicamentele anti-aritmice la pacienții cu tahicardie atrială recurentă.

Flutter atrial

Flutterul atrial este caracterizat printr-un circuit mare (macro) de reintrare, de obicei în atriul drept care înconjoară inelul tricuspidian. Frecvența atrială este de aproximativ 300/min și este de obicei asociată cu bloc AV 2: 1, 3: 1 sau 4: 1 (cu frecvența cardiacă corespunzătoare de 150, 100 sau 75/min). Rareori, la pacienții tineri, fiecare bătaie este condusă, producând o rată de 300/min și, potențial, compromis hemodinamic. ECG arată unde de flutter cu dinți de ferăstrău (Fig. 18.41). Când există un bloc AV obișnuit 2: 1, poate

fi dificil să se identifice undele de flutter care sunt îngropate în complexele QRS și undele T. Flutterul atrial trebuie întotdeauna suspectat atunci când există a

Fig. 18.41 Flutter atrial. Înregistrare simultană care arată flutter atrial cu bloc AV 3:1; undele de flutter sunt vizibile numai în derivațiile II și III.

Fig. 18.42 Presiunea sinusului carotidian în flutterul atrial: urmă continuă. Diagnosticul de flutter atrial cu bloc 2:1 a fost stabilit atunci când presiunea sinusului carotidian a produs bloc AV temporar, dezvăluind undele de flutter.

tahicardie cu complex îngust de 150/min. Presiunea sinusului carotidian sau adenozina intravenoasă pot ajuta la stabilirea diagnosticului prin creșterea temporară a gradului de bloc AV și dezvăluirea undelor de flutter (Fig. 18.42).

management

Digoxina, P-blocantele sau verapamilul pot controla frecvența ventriculară (pp. 574-576). Cu toate acestea, în multe cazuri, poate fi de preferat să se încerce restabilirea ritmului sinusal prin cardioversie în curent continuu (DC) sau prin utilizarea amiodaronei intravenoase. De asemenea, pot fi utilizate beta-blocante sau amiodarona pentru a preveni episoadele recurente de flutter atrial. Deși flecainida poate fi utilizată și pentru tratament acut sau profilaxie, aceasta trebuie evitată deoarece există riscul de încetinire a circuitului flutter și de facilitarea conducerii nodale AV 1: 1. Aceasta poate provoca o tahicardie paradoxală și un compromis hemodinamic. Dacă este utilizat, trebuie prescris întotdeauna împreună cu un medicament care blochează nodul AV, cum ar fi un P-blocant. Ablația cu cateter oferă o șansă de 90% de vindecare completă și este tratamentul de elecție pentru pacienții cu simptome persistente.

Fibrilatie atriala

Fibrilația atrială (FA) este cea mai frecventă aritmie cardiacă susținută, cu o prevalență globală de 0,5% în populația adultă din Marea Britanie. Prevalența crește odată cu vârsta, afectând 1% dintre cei cu vârsta cuprinsă între 60-64 de ani, crescând la 9% dintre cei peste 80 de ani. FA este o aritmie complexă caracterizată atât prin declanșare automată anormală, cât și prin prezența unei reintrari multiple care interacționează.

Fig. 18.43 Mecanisme de inițiere a fibrilației atriale. (1) Bătăile ectopice, care apar adesea din venele pulmonare, declanșează fibrilația atrială.

(2) Reintrarea în atrii menține fibrilația atrială, cu mai multe circuite de reintrare care interacționează simultan.

Fig. 18.44 Două exemple de fibrilație atrială. Complexele QRS sunt neregulate și nu există unde P. [A] Există de obicei o frecvență ventriculară rapidă, de exemplu între 120 și 160/min, la debutul fibrilației atriale. [B] În fibrilația atrială cronică, frecvența ventriculară poate fi mult mai lentă, datorită efectelor medicamentelor și oboselii nodale AV.

circuite care circulă în jurul atriilor. Episoadele de fibrilație atrială sunt inițiate de explozii rapide de bătăi ectopice care decurg din țesutul conducător din venele pulmonare sau din țesutul atrial bolnav. FA devine susținută din cauza conducerii reintrante în atri sau uneori din cauza arderii ectopice continue (Fig. 18.43). Reintrarea este mai probabil să apară în atrii mărite sau în care conducerea este lentă (cum este cazul în multe forme de boli de inimă). În timpul episoadelor de FA, atriile bat rapid, dar într-un mod necoordonat și ineficient. Ventriculii sunt activați neregulat la o rată determinată de conducere prin nodul AV. Aceasta produce pulsul caracteristic „neregulat neregulat". ECG (Fig. 18.44) prezintă complexe QRS normale, dar neregulate; nu există unde P, dar linia de bază poate prezenta unde de fibrilație neregulate.

FA poate fi clasificată ca paroxistică (episoade intermitente care se auto-termină în 7 zile), persistentă (episoade prelungite care pot fi terminate prin cardioversie electrică sau chimică) sau permanentă. La pacienții cu FA observați pentru prima dată, poate fi dificil să se identifice care dintre acestea este prezent. Din nefericire pentru mulți pacienți, FA paroxistică va deveni permanentă pe măsură ce procesul bolii de bază care predispune la FA progresează. Modificări electrofiziologice apar în atrii în decurs de câteva ore de la debutul FA care tind să mențină fibrilația: remodelare electrică. Când FA persistă pentru o perioadă de câteva luni, remodelarea structurală

apare, cu fibroză atrială și dilatare care predispun în continuare la FA. Astfel, tratamentul precoce al FA va preveni reinițializarea aritmiei.

FA poate fi prima manifestare a multor forme de boală cardiacă (Caseta 18.29), în special cele care sunt asociate cu mărirea sau dilatarea atriilor. Excesul de alcool, hipertiroidismul

și bolile pulmonare cronice sunt, de asemenea, cauze frecvente ale FA, deși adesea coexistă factori etiologici multipli, cum ar fi combinația de alcool, hipertensiune arterială și boala coronariană. Aproximativ 50% din toți pacienții cu FA paroxistică și 20% dintre pacienții cu FA persistentă sau permanentă au inimi structural normal; aceasta este cunoscută sub denumirea de „fibrilație atrială singură”.

FA poate provoca palpitații, dispnee și oboseală. La pacienții cu funcție ventriculară slabă sau boala valvulară, aceasta poate precipita sau agrava insuficiența cardiacă din cauza pierderii funcției atriale și a controlului ritmului cardiac. O scădere a tensiunii arteriale poate provoca amețeli, iar durerea în piept poate apărea în cazul bolii coronariene subiacente. La pacienții în vârstă, FA poate să nu fie asociată cu o frecvență ventriculară rapidă și, prin urmare, este adesea asimptomatică, caz în care este de obicei descoperită ca urmare a unui examen de rutină sau ECG.

FA este asociată cu o morbiditate semnificativă și o creștere de două ori a mortalității (în principal din cauza asocierii sale cu alte boli cardiace subiacente). De departe, cea mai invalidantă consecință este asocierea sa cu accidentul vascular cerebral și embolia sistemică. Evaluarea atentă, stratificarea riscului și terapia pot îmbunătăți semnificativ prognosticul.

management

Evaluarea pacienților cu FA nou diagnosticată include anamneza completă, examenul fizic, ECG cu 12 derivații, ecocardiograma și testele funcției tiroidiene. Pot fi necesare investigații suplimentare pentru a determina natura și amploarea oricărei boli de inimă subiacente. Dovezile biochimice ale hipertiroidismului se găsesc la o mică minoritate de pacienți cu FA altfel inexplicabilă.

Când FA complică o boală acută (de exemplu, infecție toracică, embolie pulmonară), tratamentul eficient al tulburării primare va restabili adesea ritmul sinusal. În rest, obiectivele principale sunt restabilirea ritmului sinusal (când este posibil), prevenirea FA recurentă, optimizarea ritmului cardiac în perioadele de FA, reducerea riscului de tromboembolism și tratamentul bolilor cardiace de bază.

Fibrilatie atriala paroxistica

Atacurile ocazionale care sunt bine tolerate nu necesită neapărat tratament. Beta-blocantele sunt în mod normal

utilizat ca terapie de primă linie dacă simptomele sunt supărătoare și sunt deosebit de utile pentru tratarea pacienților cu FA asociată cu boală coronariană, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă. Beta-blocantele reduc arderea ectopică care inițiază în mod normal FA. Medicamentele de clasa Ic (vezi Caseta 18.38, p. 575), cum ar fi propafenona sau flecainida, sunt de asemenea eficiente în prevenirea episoadelor, dar nu trebuie

administrate pacienților cu boală coronariană sau disfuncție ventriculară stângă. Flecainida este de obicei prescrisă împreună cu un blocant Ş care limitează rata, deoarece precipită ocazional flutterul atrial. De asemenea, pot fi utilizate medicamente de clasa III; amiodarona este cel mai eficient agent pentru prevenirea FA, dar efectele sale secundare restricționează utilizarea acestuia la pacienții la care alte măsuri eșuează. Dronedarona este o alternativă eficientă, dar este contraindicată la pacienții cu insuficiență cardiacă sau afectare semnificativă a ventriculului stâng. Digoxina și verapamilul nu sunt medicamente eficiente pentru prevenirea paroxismelor de FA, deși limitează ritmul cardiac atunci când FA apare prin blocarea nodului AV. La pacienții cu FA la care terapia medicamentoasă anti-aritmică este ineficientă sau provoacă efecte secundare, poate fi luată în considerare ablația cu cateter. Ablația este utilizată pentru a deconecta electric venele pulmonare de LA, prevenind declanșarea ectopică a FA. În plus, liniile de blocaj de conducere pot fi create în interiorul atriilor pentru a preveni reintrarea. Ablația previne FA la aproximativ 75% dintre pacienții cu episoade anterioare rezistente la medicamente, deși uneori este necesară repetarea procedurii înainte de a se realiza acest lucru. Ablația pentru FA este un tratament atractiv pentru pacienții la care medicamentele sunt ineficiente sau prost tolerate, dar este asociată cu un risc de tamponare cardiacă, accident vascular cerebral și alte complicații.

Prevalența: crește odată cu vârsta, ajungând la 9% la cei peste

80 de ani.

Simptome: uneori asimptomatice, dar adesea însoțite de insuficiență cardiacă diastolică.

Hipertiroidism: fibrilația atrială poate apărea ca trăsătură dominantă a altminteri silentioase sau oculte.

hipertiroidism.

• Cardioversie: urmată de rate mari (~70% la 1 an) de fibrilație atrială recurentă.

Accident vascular cerebral: fibrilația atrială este o cauză importantă a emboliei cerebrale, întâlnită la 15% din toți pacienții cu AVC și 2-8% dintre cei cu atacuri ischemice tranzitorii (AIT).

Anticoagulare: deși riscul de tromboembolism crește, riscurile anticoagulării devin, de asemenea, mai mari odată cu vârsta din cauza comorbidității crescute, în special deficiențe cognitive și căderi.

INR țintă: dacă se recomandă anticoagularea la cei peste 75 de ani, trebuie avut grijă să se mențină un INR sub 3,0 din cauza riscului crescut de apariție intracraniană.

hemoragie.

• Inhibitori direcţi ai trombinei (de exemplu, dabigatran) şi a factorului Xa (de exemplu, rivaroxaban): alternative la warfarină. Nu este necesară monitorizarea sângelui, există mai puține interacțiuni medicamentoase, iar dozele fixe pot ajuta la conformitate. Doza de dabigatran este redusă de la 150 mg de două ori pe zi la 110 mg de două ori pe zi la vârsta de 80 de ani sau dacă clearance-ul creatininei este mai mic de 30 ml/min. Doza de rivaroxaban este redusă de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi dacă clearance-ul creatininei este de 30-49 ml/min și este contraindicată dacă este sub 30 ml/min.

Fibrilație atrială persistentă și permanentă

Există două opțiuni pentru tratarea FA persistentă:

controlul ritmului: încercarea de a restabili și menține ritmul sinusal

controlul frecvenței: acceptarea faptului că FA va fi permanentă și utilizarea tratamentelor pentru a controla frecvența ventriculară și pentru a preveni complicațiile embolice.

Controlul ritmului. O încercare de a restabili ritmul sinusal este deosebit de potrivită dacă aritmia provoacă simptome supărătoare și dacă există o cauză de bază modificabilă sau tratabilă. Cardioversia electrică (p. 577) are succes inițial la trei sferturi dintre pacienți, dar recidiva este frecventă (25-50% la 1 lună și 70-90% la 1 an). Încercările de restabilire și menținere a ritmului sinusal au cel mai mare succes dacă FA a fost prezentă de mai puțin de 3 luni, pacientul este tânăr și nu există o boală cardiacă structurală importantă.

Cardioversia imediată, după administrarea de heparină intravenoasă, este adecvată dacă FA a fost prezentă mai puțin de 48 de ore. La pacienții stabili, fără antecedente de boală cardiacă structurală, flecainida intravenoasă (2 mg/kg în 30 de minute, doza maximă 150 mg) poate fi utilizată pentru cardioversia farmacologică și va restabili ritmul sinusal la 75% dintre pacienți în decurs de 8 ore. La pacienții cu boală cardiacă structurală sau ischemică, amiodarona intravenoasă poate fi administrată printr-un cateter venos central. Cardioversia electrică, folosind un șoc DC, este o alternativă și este adesea eficientă atunci când medicamentele eșuează. În alte situații, cardioversia DC ar trebui amânată până când pacientul a fost stabilit pe warfarină, cu un raport internațional normalizat (INR) mai mare de 2,0 timp de minim 4 săptămâni și orice probleme de bază, cum ar fi hipertensiunea arterială sau excesul de alcool, au fost eliminate. Anticoagularea trebuie menținută cel puțin 3 luni după cardioversie cu succes. Dacă FA reapare, cardioversia suplimentară poate fi adecvată, dar trebuie luată în considerare pretratamentul cu amiodarona pentru a reduce riscul de recidivă. Ablația cu cateter este uneori folosită pentru a ajuta la restabilirea și menținerea ritmului sinusal în cazurile rezistente, dar este un tratament mai puțin eficient decât pentru FA paroxistică. Controlul ratei. Dacă ritmul sinusal nu poate fi restabilit, tratamentul trebuie direcționat spre menținerea unui ritm cardiac adecvat. Digoxina, Ş-

blocantele și antagoniștii de calciu limitatori de frecvență, precum verapamilul sau diltiazem (p. 574576), reduc frecvența ventriculară prin creșterea gradului de bloc AV. Acest lucru singur poate produce o îmbunătățire izbitoare a funcției cardiace, în special la pacienții cu stenoză mitrală. Beta-blocantele și antagoniștii de calciu limitatori ai frecvenței sunt mai eficienți decât digoxina în controlul ritmului cardiac în timpul efortului și au beneficii suplimentare la pacienții cu hipertensiune arterială sau boală cardiacă structurală. Terapia combinată (de exemplu, digoxină și atenolol) este adesea recomandabilă, dar antagoniștii canalelor de calciu care limitează viteza nu trebuie utilizați împreună cu blocanții Ș din cauza riscului de bradicardie.

În cazuri excepționale, FA prost controlată și simptomatică poate fi tratată prin inducerea deliberată a blocului nodal AV complet cu ablație cu cateter; trebuie implantat în prealabil un stimulator cardiac permanent. Aceasta este cunoscută sub denumirea de strategia „ritm și abatere".

Prevenirea tromboembolismului

Pierderea contracției atriale și dilatația atrială stângă provoacă staza sângelui în LA și poate duce la tromb

18.31 CHA2DS2-VASc Sistem de notare a riscului de accident vascular cerebral pentru fibrilația atrială non-valvulară

formare în apendicele atrial stâng. Acest lucru predispune pacienții la accident vascular cerebral și alte forme de embolie sistemică. Riscul anual de accident vascular cerebral la pacienții cu FA (caseta 18.31) este influențat de mulți factori, iar la fiecare pacient trebuie luată o decizie cu privire la riscul de accident vascular cerebral versus riscul de anticoagulare.

Mai multe studii randomizate mari au arătat că tratamentul cu warfarină în doză ajustată (țintă INR 2,03,0) reduce riscul de accident vascular cerebral cu aproximativ două treimi, cu prețul unui risc anual de sângerare de 1-1,5%, în timp ce tratamentul cu aspirină reduce riscul de accident vascular cerebral cu doar o cincime, deși este încă inclus în ghidurile europene un risc semnificativ și este asociat cu o cincime. rol limitat. Warfarina este astfel indicată pacienților cu FA care au factori de risc specifici pentru accident vascular cerebral. În FA intermitentă, riscul de AVC este doar slab legat de frecvența și durata episoadelor de FA, astfel încât ghidurile de prevenire a AVC nu fac distincție între cei cu FA paroxistică, persistentă și permanentă.

O evaluare a riscului de embolie ajută la definirea posibilelor beneficii ale terapiei antitrombotice (vezi Caseta 18.31), care trebuie echilibrată cu potențialele sale pericole. Stratificarea riscului se bazează pe factori clinici folosind sistemul de scor CHA2DS2-VASc.

Evaluarea ecocardiografică (de exemplu, dimensiunea atriului stâng) are o valoare limitată în prezicerea riscului de accident vascular cerebral și este utilizată în principal pentru a identifica boala structurală asociată. Anticoagularea orală este indicată la pacienții cu risc moderat sau ridicat de accident vascular cerebral, cu excepția cazului în care există un risc de sângerare inacceptabil. Alegerea anticoagulantului oral se extinde (caseta 18.32). Până de curând, warfarina a fost tratamentul de elecție, obligând testarea regulată a sângelui, cu un INR țintă de 2,0-3,0. Inhibitorul direct al trombinei, dabigatranul, este primul medicament anticoagulant oral nou care s-a dovedit a fi la fel de eficient și sigur ca warfarina în prevenirea accidentului vascular cerebral în FA. Nu este necesară monitorizarea sângelui și există puține interacțiuni medicamentoase. Pentru toate medicamentele anticoagulante, afecțiuni comorbide care pot fi complicate de sângerare, cum ar fi ulcerul peptic, hipertensiunea arterială necontrolată, consumul abuziv de alcool, căderile frecvente, conformitatea slabă cu medicamentele și potențialul

EBM 18.32 Anticoagularea în fibrilația atrială

„Anticoagularea cu warfarină reduce riscul de accident vascular cerebral ischemic în fibrilația atrială non-reumatică cu aproximativ 62% (reducerea riscului absolut cu 2,7% pentru prevenția primară și 8,4% pentru prevenirea secundară).

Anticoagulantele mai noi, cum ar fi inhibitorul direct al trombinei, dabigatranul și inhibitorii factorului Xa, apixaban și rivaroxaban, par să aibă profiluri de eficacitate și siguranță mai bune decât warfarina. Acestea sunt cele mai eficiente la pacienții care au anticoagularea prost controlată cu warfarină sau la cei care nu pot lua warfarină.

Hart RG, și colab. Ann Intern Med 1999; 131:492-501.

Connolly S, și colab. N Engl J Med 2009; 361:1139-1151.

Granger CB, et al. N Engl J Med 2011; 365:981-992.

Pentru mai multe informații: www.nice.org.uk/CG36

www.clinicaltrials.gov (numerele NCT00262600 și NCT00412984)

interacțiunile medicamentoase, toate sunt contraindicații relative. La pacienții tratați cu warfarină, anticoagularea poate fi inversată prin administrarea vitaminei K sau a factorilor de coagulare, dar nu există actuale antidoturi pentru inhibitorii direcți ai trombinei. Pacienții tineri (sub 65 de ani) fără semne de boală cardiacă structurală au un risc foarte scăzut de accident vascular cerebral și este posibil să nu necesite anticoagulare orală.

tahicardii „supraventriculare”.

Termenul „tahicardie supraventriculară” (SVT) este folosit în mod obișnuit pentru a descrie tahicardiile obișnuite care au un aspect similar la ECG. Acestea sunt de obicei asociate cu un

complex QRS îngust și sunt caracterizate printr-un circuit de reintrare sau focalizare automată care implică atriile. Termenul SVT este înșelător, deoarece, în multe cazuri, ventriculii fac, de asemenea, parte din circuitul de reintrare, cum ar fi la pacienții cu tahicardie cu reintrare AV.

Tahicardie cu reintrare nodal atrioventricular

Tahicardia cu reintrare nodal atrioventricular (AVNRT) se datorează reintrarii într-un circuit care implică nodul AV și cele două căi de intrare atriale drepte: o cale superioară „rapidă" și o cale inferioară „lentă" (vezi Fig. 18.46A de mai jos). Aceasta produce o tahicardie regulată cu o frecvență de 120-240/min. Tinde să apară în absența bolilor cardiace structurale și episoadele pot dura de la câteva secunde până la multe ore. Pacientul este de obicei conștient de bătăi rapide, foarte puternice, regulate ale inimii și poate experimenta disconfort în piept, amețeli sau dispnee. Poliuria, datorată în principal eliberării peptidei natriuretice atriale, este uneori o caracteristică. ECG-ul

Fig. 18.45 Tahicardie supraventriculară. Frecvența este de 180/min și complexele QRS sunt normale.

complexe QRS, dar ocazional pot exista blocuri de ramură dependentă de frecvență.

management

Tratamentul nu este întotdeauna necesar. Cu toate acestea, un episod poate fi încheiat prin presiunea sinusului carotidian sau prin manevra Valsalva. Adenozina (3-12 mg rapid IV în doze incrementale până la oprirea tahicardiei) sau verapamil (5 mg IV peste 1 min) vor restabili ritmul sinusal în majoritatea cazurilor. Se poate utiliza și blocant Ş intravenos sau flecainidă. În cazuri rare, când există un compromis hemodinamic sever, tahicardia trebuie terminată prin cardioversie DC (p. 577).

La pacienții cu SVT recurentă, ablația cu cateter (p. 577) este cea mai eficientă terapie și va preveni permanent SVT în mai mult de 90% din cazuri. Alternativ, profilaxia cu Ş-blocant oral, verapamil sau flecainidă poate fi utilizată, dar obligă predominant pacienții tineri la terapie medicamentoasă pe termen lung și poate crea dificultăți la femei, deoarece aceste medicamente sunt în mod normal evitate în timpul sarcinii.

Sindromul Wolff-Parkinson-White și tahicardie cu reintrare atrioventriculară

Aici, o bandă anormală de țesut conducător conectează atriile și ventriculii. Această „cale accesorie" cuprinde fibre cu conducție rapidă care seamănă cu țesutul Purkinje, prin faptul că conduc foarte rapid și sunt bogate în canale de sodiu. În aproximativ jumătate din cazuri, această cale conduce doar în direcția retrogradă (de la ventriculi la atrii) și astfel nu modifică aspectul ECG în ritm sinusal. Aceasta este cunoscută ca o cale accesorie ascunsă. În

rest, calea conduce și antegrad (de la atrii la ventriculi), astfel încât conducerea AV în ritm sinusal este mediată atât prin nodul AV, cât și prin calea accesorie, distorsionând complexul QRS. Activarea ventriculară prematură prin intermediul căii scurtează intervalul PR și produce o deviație inițială „slurred” a complexului QRS, numită undă delta (Fig. 18.46B). Aceasta este cunoscută ca o cale accesorie manifestă. Întrucât nodul AV și calea accesorie au viteze de conducere și perioade refractare diferite, se poate dezvolta un circuit de reintrare, care provoacă tahicardie (Fig. 18.46C); atunci când este asociată cu simptome, afecțiunea este cunoscută sub numele de sindrom Wolff-Parkinson-White. ECG în timpul acestei tahicardii este aproape imposibil de distins de cel al AVNRT (Fig. 18.46A). Presiunea sinusului carotidian sau adenozina intravenoasă pot pune capăt tahicardiei. Dacă apare fibrilația atrială, aceasta poate produce o frecvență ventriculară periculos de rapidă, deoarece căii accesorii îi lipsesc proprietățile limitatoare ale nodului AV (Fig. 18.46D). Aceasta este cunoscută sub numele de fibrilație atrială pre-excitată și poate provoca colaps, sincopă și chiar moarte. Ar trebui tratată ca o urgență, de obicei cu cardioversie DC.

Ablația cu cateter este tratamentul de primă linie la pacienții simptomatici și este aproape întotdeauna curativă. Alternativ, medicamente anti-aritmice profilactice, cum ar fi

flecainida sau propafenona (p. 574), pot fi utilizate pentru a încetini conducerea și a prelungi perioada refractară a căii accesorii. Terapia medicamentoasă pe termen lung nu este tratamentul preferat pentru majoritatea pacienților și amiodarona nu trebuie utilizată, deoarece profilul său de efecte secundare nu poate fi justificat, iar ablația este mai sigură și mai eficientă. Digoxina și verapamilul scurtează perioada refractară a căii accesorii și nu trebuie utilizate.

Tahiaritmii ventriculare

Bătăi ectopice ventriculare (extrasistole, bătăi premature)

Complexele QRS în ritm sinusal sunt în mod normal înguste deoarece ventriculii sunt activați rapid și simultan prin sistemul His-Purkinje. Complexele de bătăi ectopice ventriculare (VEB) sunt premature, largi și bizare, deoarece ventriculii sunt activați secvențial mai degrabă decât simultan. Complexele pot fi unifocale (bătăi identice care decurg dintr-un singur focar ectopic) sau multifocale (morfologie variată cu focare multiple, Fig. 18.47). „Cuplet” și „triplet” sunt termenii folosiți pentru a descrie două sau trei bătăi ectopice succesive. O serie de bătăi ectopice sinusale și ventriculare alternante este cunoscută sub denumirea de „bigeminie” ventriculară. Bătăile ectopice produc un volum vascular cerebral scăzut, deoarece contracția ventriculară stângă are loc înainte ca umplerea să fie completă. Prin urmare, pulsul este neregulat, cu bătăi slabe sau ratate (vezi Fig. 18.47). Pacienții sunt de obicei asimptomatici, dar se pot plânge de bătăi neregulate ale inimii, bătăi ratate sau bătăi anormal de puternice (datorită creșterii bătăilor sinusurilor postectopice). Semnificația VEB depinde de prezența sau absența bolii cardiace subiacente.

Bătăi ectopice ventriculare la subiecții altfel sănătoși

VEB se găsesc frecvent la persoanele sănătoase și prevalența lor crește odată cu vârsta. Bătăile ectopice la pacienții cu inimi altfel normale sunt mai proeminente în repaus și dispar odată cu exercițiul. Tratamentul nu este necesar, cu excepția cazului în care pacientul este foarte simptomatic, caz în care se pot utiliza P-blocante sau, în unele situații, ablația cu cateter. VEB sunt uneori o manifestare a unei boli cardiace altfel subclinice, cum ar fi boala coronariană sau cardiomiopatia. Nu există dovezi că terapia anti-aritmică îmbunătățește prognosticul, dar descoperirea VEB foarte frecvente ar trebui să determine investigații, cum ar fi o ecocardiogramă (căutând boala cardiacă structurală) și un test de efort (pentru a detecta boala cardiacă ischemică subiacentă).

Bătăi ectopice ventriculare asociate cu boli de inimă

VEB frecvente apar adesea în timpul IM acut, dar nu necesită tratament. VEB persistente, frecvente (peste 10/h) la pacientii care au supravietuit fazei acute a IM indica un rezultat mai slab pe termen lung. În afară de P-blocante, medicamentele anti-aritmice nu se îmbunătățesc și pot chiar agrava prognosticul.

VEB sunt frecvente la pacienții cu insuficiență cardiacă de orice cauză, inclusiv cardiomiopatie. Deși sunt asociate cu un prognostic advers, acest lucru nu este îmbunătățit de medicamentele anti-aritmice. Tratamentul eficient al insuficienței cardiace poate suprima bătăile ectopice.

VEB sunt, de asemenea, o caracteristică a toxicității digoxinei și pot apărea ca „bătăi de evadare” la pacienții cu bradicardie. Tratamentul este cel al afecțiunii de bază.

Tahicardie ventriculară

Tahicardia ventriculară (TV) apare cel mai frecvent în situațiile de IM acut, boala coronariană cronică și cardiomiopatie. Apare atunci când există o boală ventriculară extinsă, cum ar fi afectarea funcției ventriculare stângi sau un anevrism ventricular stâng. În aceste setări, TV poate cauza compromisuri hemodinamice sau degenera în fibrilație ventriculară (p. 557). Este cauzată de o automatizare anormală sau de activitate declanșată în țesutul ischemic sau de reintrarea în țesutul ventricular cicatrizat. Pacienții se pot plânge de palpitații sau simptome de debit cardiac scăzut, de exemplu amețeli, dispnee sau sincopă. ECG evidențiază tahicardie și complexe QRS largi, anormale, cu o frecvență mai mare de 120/min (Fig. 18.48). VT poate fi dificil de distins de SVT cu bloc de ramificație sau pre-excitație (sindrom WPW). Caracteristicile în favoarea unui diagnostic de TV sunt enumerate în Caseta 18.33. Un ECG cu 12 derivații (Fig. 18.49) sau electrofiziologie

t tt

Fig. 18.47 Bătăi ectopice ventriculare. [A] Există complexe QRS largi, bizare (săgeți) fără undă P anterioară între bătăile normale ale sinusului. Configurația lor variază, așa că acestea sunt ectopice multifocale. [B] Este afișată o urmă simultană a presiunii arteriale. Bătăile ectopice au ca rezultat un puls mai slab (săgeți), care poate fi perceput ca o „bătaie scăzută".

Fig. 18.48 Tahicardie ventriculară: ritm de fuziune (săgeată). În tahicardia ventriculară, există activitate atrială și ventriculară independentă. Ocazional, o undă P este condusă către ventriculi prin nodul AV, producând o bătaie normală a sinusului în mijlocul tahicardiei (o bătaie de captare); mai frecvent, totuși, impulsul condus fuziona cu un impuls din tahicardie (o bătaie de fuziune). Acest lucru poate apărea numai atunci când există disociere AV și, prin urmare, este diagnostic de tahicardie ventriculară.

Eu aVR V1 V4

Istoria MI

Disocierea AV (patognomonică)

Bătăi de captare/fuziune (patognomonice; vezi Fig. 18.48)

Deviația extremă a axei stângi

Complexe QRS foarte largi (> 140 ms)

Niciun răspuns la masajul sinusului carotidian sau la adenozină IV

studiul (p. 539) poate ajuta la stabilirea diagnosticului. Când există îndoieli, este mai sigur să gestionați problema ca VT.

Pacienții care se recuperează după infarct miocardic au uneori perioade de ritm idioventricular (VT „lent”) cu o frecvență doar puțin peste rata sinusală anterioară și sub 120/min. Aceste episoade reflectă adesea reperfuzia teritoriului infarctului și pot fi un semn bun. Acestea sunt de obicei autolimitate și asimptomatice și nu necesită tratament. Alte forme de TV susținută vor necesita tratament, adesea în regim de urgență.

TV apare ocazional la pacienții cu inimi altfel sănătoase („TV cardiacă normală”), de obicei din cauza automatismului anormal în tractul de ieșire al ventriculului drept sau a unuia dintre fasciculele ramului fascicul stâng. Prognosticul este bun și ablația cu cateter poate fi curativă.

management

Este necesară o acțiune promptă pentru restabilirea ritmului sinusal și, de obicei, trebuie urmată de terapie profilactică. Cardioversia DC sincronizată este tratamentul de elecție dacă TA sistolică este mai mică de 90 mmHg. Dacă aritmia este bine tolerată, amiodarona intravenoasă poate fi administrată sub formă de bolus, urmată de o perfuzie continuă (p. 576). Lidocaina intravenoasă poate fi utilizată, dar poate deprima funcția ventriculară stângă, provocând hipotensiune arterială sau insuficiență cardiacă acută. Hipokaliemia, hipomagneziemia, acidoza și hipoxemia trebuie corectate.

Beta-blocantele sunt eficiente în prevenirea TV prin reducerea automatismului ventricular. Amiodarona poate fi adăugată dacă este necesar un control suplimentar. Medicamentele antiaritmice de clasa Ic nu trebuie utilizate pentru prevenirea TV la pacienții cu boală

coronariană sau insuficiență cardiacă, deoarece deprimă funcția miocardică și pot fi proaritmice (crește probabilitatea unei boli periculoase).

Banda de ritm

Fig. 18.49 Tahicardie ventriculară: ECG cu 12 derivaţii. Există de obicei complexe QRS foarte largi și deviații marcate ale axei stângi. Există și disociere AV; unele unde P sunt vizibile iar altele sunt îngropate în complexele QRS (săgeți).

aritmie). La pacienții cu risc crescut de deces aritmic (de exemplu cei cu funcție slabă a ventriculului stâng sau la care TV este asociată cu compromis hemodinamic), se recomandă utilizarea unui defibrilator cardiac implantabil (p. 579). Rareori, intervenția chirurgicală (de exemplu, rezecția anevrismului) sau ablația cu cateter poate fi utilizată pentru a întrerupe focalizarea sau circuitul de aritmie la pacienții cu TV asociată cu o cicatrice de infarct miocardic.

Torsades de pointes (tahicardie ventriculară)

Această formă de TV polimorfă este o complicație a repolarizării ventriculare prelungite (interval QT prelungit). ECG arată complexe neregulate rapide care oscilează de la o poziție verticală la o poziție inversată și par să se răsucească în jurul liniei de bază pe măsură ce axa QRS medie se modifică (Fig. 18.50). Aritmia este de obicei nesusținută și repetitivă, dar poate degenera în fibrilație ventriculară. În perioadele de ritm sinusal, ECG va arăta de obicei un interval QT prelungit (> 0,43 s la bărbați, > 0,45 s la femei când este corectat la o frecvență cardiacă de 60/min).

Bradicardie

• Bradicardia combină alți factori care provoacă torsada vârfurilor

Tulburări electrolitice

Hipokaliemie

Hipomagneziemie

Hipocalcemie

Droguri

Disopiramidă, flecainidă (și alte medicamente antiaritmice din clasa Ia, Ic, p. 574)

Sotalol, amiodarona (și alte medicamente anti-aritmice de clasa III)

Amitriptilina (și alte antidepresive triciclice)

Clorpromazina (și alte fenotiazine)

Eritromicina (și alte macrolide) ... și multe altele

Sindroame congenitale

QT1 lung: gena afectată KCNQI: canal K+, 30-35%

QT2 lung: HERG afectat de gene: canal K+, 25-30%

QT3 lung: canal SCNSA Na+ afectat de genă, 5-10%

QT4-12 lung: rar

Unele dintre cauzele comune sunt enumerate în Caseta 18.34. Aritmia este mai frecventă la femei și este adesea declanșată de o combinație de factori etiologici (de exemplu, medicamente care prelungesc intervalul QT și hipokaliemie). Sindroamele QT lungi congenitale sunt o familie de tulburări genetice care se caracterizează prin mutații ale genelor care codifică canalele cardiace de sodiu sau potasiu. Subtipurile de sindrom QT lung au factori declanșatori diferiți, care sunt importante atunci când se consiliază pacienții. Stimularea adrenergică (de exemplu exercițiul) este un declanșator comun în QT lung de tip 1, iar un zgomot brusc (de exemplu, un ceas cu alarmă) poate declanșa aritmii în QT lung de tip 2. Aritmiile sunt mai frecvente în timpul somnului în tipul 3.

Tratamentul trebuie îndreptat către cauza de bază. În toate cazurile trebuie administrat magneziu intravenos (8 mmol în 15 minute, apoi 72 mmol în 24 de ore). Stimularea atrială va suprima de obicei aritmia prin scurtarea dependentă de frecvență a intervalului QT. Izoprenalina intravenoasă este o alternativă rezonabilă la stimulare, dar ar trebui evitată la pacienții cu sindroame QT lung congenitale.

Terapia pe termen lung poate să nu fie necesară dacă cauza de bază poate fi îndepărtată. Beta-blocantele sunt eficiente în prevenirea sincopei la pacienții cu sindrom QT lung congenital. Unii pacienți, în special cei cu prelungire extremă a intervalului QT (> 500 ms) sau anumite genotipuri cu risc ridicat, ar trebui luați în considerare pentru implantarea unui defibrilator. Blocul ganglionar stelat stâng poate fi de valoare la pacienții cu aritmii rezistente.

Sindromul Brugada este o tulburare genetică asociată care se poate prezenta cu TV polimorfă sau moarte subită. Se caracterizează printr-un defect al funcției canalelor de sodiu și un ECG anormal (bloc de ramură dreptă și supradenivelare ST în V1 și V2, dar de obicei nu prelungirea intervalului QT). Singurul tratament eficient cunoscut este un defibrilator implantabil.

Bloc atrioventricular și bloc de ramură

Bloc atrioventricular

Conducția atrioventriculară este influențată de activitatea autonomă. Blocul AV poate fi, prin urmare, intermitent și evident numai atunci când țesutul conducător este stresat de o frecvență atrială rapidă. În consecință, tahiaritmiile atriale sunt adesea asociate cu bloc AV (vezi Fig. 18.44, p. 565).

Bloc atrioventricular de gradul I

În această condiție, conducerea AV este întârziată și astfel intervalul PR este prelungit (> 0,20 s; Fig. 18.51). Rareori provoacă simptome.

Bloc atrioventricular de gradul doi

În acest caz, bătăile scăzute apar deoarece unele impulsuri din atrii nu reușesc să conducă către ventriculi.

În blocul AV de gradul II de tip Mobitz I (Fig. 18.52), există o prelungire progresivă a intervalelor PR succesive, culminând cu o bătaie scăzută. Ciclul se repetă apoi. Acest lucru este cunoscut sub numele de fenomenul Wenckebach și se datorează, de obicei, conducerii afectate în nodul AV în sine. Fenomenul poate fi fiziologic și se observă uneori în repaus sau în timpul somnului la adulții tineri atletici cu tonus vagal ridicat.

În blocul AV de gradul II de tip Mobitz II (Fig. 18.53), intervalul PR al impulsurilor conduse rămâne constant, dar unele unde P nu sunt conduse. Aceasta este de obicei cauzată de o boală a sistemului His-Purkinje și prezintă un risc de asistolă.

În blocul AV 2 : 1 (Fig. 18.54), sunt conduse unde P alternative, deci este imposibil să se facă distincția între blocul Mobitz de tip I și blocul de tip II.

Fig. 18.51 Bloc AV de gradul I. Intervalul PR este prelungit și măsoară 0,26 s.

Fig. 18.55 Bloc AV complet (gradul trei). Există o disociere completă a complexelor atriale și ventriculare. Frecvența atrială este de 80/min și cea ventriculară este de 38/min.

Bloc atrioventricular de gradul trei (complet).

Când conducerea AV eșuează complet, atriile și ventriculii bat independent (disocierea AV, Fig. 18.55). Activitatea ventriculară este menținută printr-un ritm de evadare care apare în nodul sau mănunchiul AV de His (complexe QRS înguste) sau țesuturile Purkinje distale (complexe QRS largi). Ritmurile distale de evacuare tind să fie mai lente și mai puțin fiabile.

Blocul AV complet (caseta 18.35) produce un puls lent (25-50/min), regulat, care, cu excepția cazului blocului AV complet congenital, nu variază în funcție de efort. De obicei, există o creștere compensatorie a volumului stroke, producând un puls de volum mare. Undele de tun pot fi vizibile la nivelul gâtului, iar intensitatea primului zgomot cardiac variază din cauza pierderii sincroniei AV.

Atacurile Stokes-Adams

Episoadele de asistolă ventriculară pot complica blocul cardiac complet sau AV de gradul II Mobitz tip II

Etiologia blocului AV complet

Congenital

Dobândit

Fibroza idiopatică

MI/ischemie

Inflamaţie

Acut (ex. abcesul rădăcinii aortice în endocardita infecțioasă) Cronic (ex. sarcoidoza, p. 709; boala lui Chagas, p. 360)

Traumatisme (de exemplu, chirurgie cardiacă)

Medicamente (de exemplu, digoxină, ^-blocante)

bloc, sau apar la pacienții cu boală sinoatrială (vezi Fig. 18.39, p. 563). Acest lucru poate provoca sincope recurente sau atacuri „Stokes-Adams”.

Un episod tipic se caracterizează prin pierderea bruscă a conștienței care are loc fără avertisment și duce la colaps. O scurtă criză anoxică (datorită ischemiei cerebrale) poate apărea dacă există asistolă prelungită. Există paloare și un aspect asemănător cu moartea în timpul atacului, dar când inima începe să bată din nou, există o înroșire caracteristică. Spre deosebire de epilepsie, recuperarea este rapidă. Boala sinoatrială și sincopa neurocardiogenă (p. 555) pot provoca simptome similare.

management

Bloc atrioventricular care complică infarctul miocardic acut

IM inferior acut este adesea complicat de bloc AV tranzitoriu, deoarece artera coronară dreaptă (RCA) alimentează nodul AV. De obicei, există un ritm de evadare de încredere și, dacă pacientul rămâne bine, nu este nevoie de tratament. Blocul AV simptomatic de gradul

doi sau al treilea poate răspunde la atropină (0,6 mg IV, repetat dacă este necesar) sau, dacă acest lucru eșuează, la un stimulator cardiac temporar. În cele mai multe cazuri, blocul AV se va rezolva în 7-10 zile.

Blocul cardiac AV de gradul doi sau trei care complică infarct miocardic anterior acut indică leziuni ventriculare extinse care implică ambele ramuri ale fasciculului și poartă un

prognostic prost. Poate apărea asistolie și trebuie introdus prompt un stimulator cardiac temporar. Dacă pacientul prezintă asistolie, atropina IV (3 mg) sau izoprenalină IV (2 mg în 500 ml dextroză 5%, perfuzată la 10-60 ml/h) poate ajuta la menținerea circulației până când se poate introduce un electrod de stimulare temporară. Stimularea externă (transcutanată) poate oferi un suport temporar efectiv al ritmului.

Bloc atrioventricular cronic

Pacienții cu bradiaritmii simptomatice asociate cu bloc AV trebuie să primească un stimulator cardiac permanent (vezi mai jos). Blocul AV asimptomatic de gradul I sau Mobitz de tip I de gradul II (fenomenul Wenckebach) nu necesită tratament, dar poate fi un indiciu al unei boli cardiace subiacente grave. Un stimulator cardiac permanent este de obicei indicat la pacienții cu bloc cardiac AV de gradul II sau III asimptomatic Mobitz tip II din cauza riscului de asistolie și moarte subită. Stimularea îmbunătățește prognosticul.

Bloc de ramură și hemibloc

Blocul de conducere în ramurile fasciculului drept sau stâng poate apărea ca urmare a multor patologii, inclusiv boli cardiace ischemice sau hipertensive sau cardiomiopatii (Caseta 18.36). Depolarizarea are loc printr-o cale miocardică lentă în ventriculul afectat, mai degrabă decât prin țesuturile purkinje cu conducție rapidă care constituie ramurile fasciculului. Aceasta determină întârzierea conducerii în VS sau VD, lărgește complexul QRS (> 0,12 s) și produce modificări caracteristice morfologiei QRS (Figurile 18.56 și 18.57). Blocul de ramură dreaptă (RBBB) poate apărea la persoanele sănătoase, dar la stânga

III aVF V3 V6

Fig. 18.57 Bloc de ramură stânga. Observați complexele QRS largi cu pierderea undei Q sau a vectorului septal în derivația I și complexele QRS în formă de „M” în V5 și V6.

18

eu

aVR V1

18.36 Cauze frecvente ale blocului de ramificație

Bloc de ramură dreapta

blocul de ramificație (BBB) semnifică adesea o boală cardiacă subiacentă importantă.

Ramura fasciculului stâng se împarte într-un fascicul anterior și unul posterior. Deteriorarea țesutului conducător în acest punct (hemibloc) nu lărgește complexul QRS, ci modifică direcția medie de depolarizare ventriculară (axa QRS medie), provocând deviația axei stângi în hemiblocul anterior stâng și deviația axei drepte în hemiblocul stâng posterior (vezi Fig. 18.7, p. 533). Combinația dintre blocul de ramură drept și hemiblocul stâng anterior sau posterior este cunoscută ca bloc bifascicular.

Terapie medicamentoasă anti-aritmică

Clasificare

Medicamentele antiaritmice pot fi clasificate în funcție de modul sau locul lor de acțiune (Caseta 18.37 și Fig. 18.58).

Fig. 18.58 Clasificarea medicamentelor antiaritmice după locul de acțiune.

Clasificarea medicamentelor antiaritmice după efectul asupra potențialului de acțiune intracelular

Clasa I: agenți de stabilizare a membranei

(blocante ale canalelor de sodiu)

Blocați canalul Na+ și prelungește potențialul de acțiune

Chinidină, disopiramidă

Blocați canalul Na+ și scurtați potențialul de acțiune

Lidocaina, mexiletina

Blocați canalul Na+ fără efect asupra potențialului de acțiune

Flecainidă, propafenonă

Clasa II: antagoniști ai receptorilor p-adrenergici (P-blocante)

Atenolol, bisoprolol, metoprolol

Clasa III: medicamente al căror efect principal este de a prelungi potențialul de acțiune

Amiodarona, dronedarona, sotalol

Clasa IV: blocante lente ale canalelor de calciu

Verapamil, diltiazem

NB Unele medicamente (de exemplu, digoxina, ivabradina și adenozina) nu au loc în această clasificare, în timp ce altele au proprietăți în mai mult de o clasă: de exemplu amiodarona, care are acțiuni în toate cele patru clase.

Identificarea subtipurilor de canale ionice a condus la rafinarea clasificărilor medicamentelor, în funcție de mecanismele specifice vizate. Clasificarea Vaughan-Williams este un sistem simplu, dar este convenabil pentru descrierea modului principal de acțiune al medicamentelor anti-aritmice (caseta 18.38) care ar trebui să fie utilizate urmând principii directoare (caseta 18.39). Medicamentele anti-aritmice pot fi, de asemenea, clasificate mai precis prin referire la canalele ionice cardiace și receptorii asupra cărora acţionează.

Medicamente de clasa I

Medicamentele de clasa I acționează în principal prin suprimarea excitabilității și încetinirea conducerii în mușchiul atrial sau ventricular. Ele blochează canalele de sodiu, dintre care există mai multe tipuri în țesutul cardiac. Aceste medicamente ar trebui în general evitate la pacienții cu insuficiență cardiacă deoarece deprimă funcția miocardică, iar medicamentele de clasa Ia și Ic sunt adesea pro-aritmice.

Clasa drogurilor

Acestea prelungesc durata potențialului de acțiune cardiacă și cresc perioada de refractare tisulară. Sunt utilizate pentru prevenirea atât aritmiilor atriale, cât și ventriculare.

Disopiramida. Un medicament eficient, dar provoacă efecte secundare anticolinergice, cum ar fi retenția urinară, și poate precipita glaucomul. Poate deprima funcția miocardică și trebuie evitată în insuficiența cardiacă.

Chinidină. Acum este rar folosit, deoarece crește mortalitatea și provoacă tulburări gastro-intestinale.

Medicamente de clasa lb

Acestea scurtează potențialul de acțiune și perioada de refractare tisulară. Acţionează asupra canalelor care se găsesc predominant în miocardul ventricular şi, prin urmare, sunt utilizate pentru a trata sau preveni tahicardia ventriculară şi fibrilaţia ventriculară.

Lidocaina. Trebuie administrat intravenos și are un timp de înjumătățire plasmatică foarte scurt.

Mexiletina. Poate fi administrat intravenos sau oral, dar are multe efecte secundare (vezi Caseta 18.38).

Medicamente de clasa Ic

Acestea afectează panta potențialului de acțiune fără a modifica durata sau perioada refractară a acestuia. Sunt utilizate în principal pentru profilaxia fibrilației atriale, dar sunt eficiente în profilaxia și tratamentul aritmiilor supraventriculare sau ventriculare. Sunt utile pentru sindromul WPW deoarece blochează conducerea în căile accesorii. Ele nu trebuie utilizate ca profilaxie orală la pacienții cu infarct miocardic anterior din cauza pro-aritmiei.

Flecainidă. Eficient pentru prevenirea fibrilației atriale și o perfuzie intravenoasă poate fi utilizată pentru cardioversia farmacologică a fibrilației atriale cu o durată mai mică de 24 de ore. Ar trebui prescris împreună cu un medicament care blochează nodul AV, cum ar fi un blocant Ș, pentru a preveni pro-aritmia.

Propafenonă. Are și unele proprietăți Ș-blocante (clasa II). Au fost descrise interacțiuni importante cu digoxina, warfarina și cimetidina.

Medicamente de clasa a II-a

Acest grup cuprinde antagoniştii receptorilor Ș-adrenergici (P-blocante). Aceşti agenţi reduc rata de depolarizare a nodului SA și provoacă blocare relativă în nodul AV, făcându-i utili pentru controlul ratei în flutterul atrial și fibrilația atrială. Ele pot fi utilizate pentru prevenirea tahicardiei supraventriculare și ventriculare. Acestea reduc excitabilitatea miocardică și riscul de deces aritmic la pacienții cu boală coronariană și insuficiență cardiacă.

P-blocante „neselective". Acționează atât asupra receptorilor p1 cât și asupra receptorilor p2. Blocarea beta2 provoacă efecte secundare, cum ar fi bronhospasm și vasoconstricție periferică. Propranololul este neselectiv și este supus unui metabolism extins de prim pasaj în ficat. Prin urmare, doza orală eficientă este imprevizibilă și trebuie ajustată după începerea tratamentului cu o doză mică. Alte medicamente neselective includ nadololul și carvedilolul.

Medicamente antiaritmice: principii de utilizare

Medicamentele anti-aritmice sunt potențial toxice și trebuie utilizate cu atenție conform următoarelor principii:

• Multe aritmii sunt benigne și nu necesită specific

Factorii precipitanți sau cauzali ar trebui corectați dacă este posibil, de exemplu, consumul excesiv de alcool sau cofeină, ischemia miocardică, hipertiroidismul, acidoza, hipopotasemie și hipomagneziemie

Dacă este necesară terapia medicamentoasă, cel mai bine este să utilizați cât mai puține medicamente posibil

În cazuri dificile, stimularea electrică programată (studiu electrofiziologic) poate ajuta la identificarea terapiei optime.

Atunci când se gestionează aritmiile care pun viața în pericol, este esențial să se asigure că tratamentul profilactic este eficient. Monitorizarea ambulatorie și testarea efortului pot fi utile

Pacienții care iau medicamente antiaritmice pe termen lung trebuie revizuiți în mod regulat și trebuie făcute încercări de a întrerupe terapia dacă factorii care au precipitat aritmiile nu mai sunt operativi.

Pentru pacienții cu SVT recurentă, ablația cu radiofrecvență este adesea preferabilă terapiei medicamentoase pe termen lung

P-blocante „cardioselective". Acționează în principal asupra receptorilor P1 miocardici și sunt relativ bine tolerați. Bisoprololul și metoprololul sunt exemple de P-blocante cardioselective.

Sotalol. Un amestec racemic de doi izomeri cu activitate de blocant P neselectiv (în principal l-sotalol) și clasa III (în principal d-sotalol). Poate provoca torsada vârfurilor.

Medicamente de clasa a III-a

Medicamentele de clasa a III-a actioneaza prin prelungirea fazei de platou a potentialului de actiune, prelungind astfel perioada refractara. Aceste medicamente sunt foarte eficiente în prevenirea tahiaritmiilor atriale și ventriculare. Acestea provoacă prelungirea intervalului QT și pot predispune la torsada vârfurilor și la tahicardie ventriculară (p. 570), în special la pacienții cu alți factori de risc predispozanți (vezi Caseta 18.34, p. 571).

Amiodarona. Principalul medicament din această clasă, deși atât disopiramida cât și sotalolul au activitate de clasa III. Amiodarona este un medicament complex care are și activitate de clasa I, II și IV. Este probabil cel mai eficient medicament disponibil în prezent pentru controlul fibrilației atriale paroxistice. De asemenea, este utilizat pentru a preveni episoadele de tahicardie ventriculară recurentă, în special la pacienții cu funcție slabă a ventriculului stâng sau la cei cu defibrilatoare implantabile (pentru a preveni șocurile DC inutile). Amiodarona are un timp de înjumătățire tisulară foarte lung (25-110 zile). Un regim de încărcare intravenoasă sau orală este adesea utilizat pentru a obține rapid concentrații terapeutice în țesut. Efectele medicamentului pot dura săptămâni sau luni după oprirea tratamentului. Efectele secundare sunt frecvente (până la o treime dintre pacienți), numeroase și potențial grave. Interacțiunile medicamentoase sunt, de asemenea, frecvente (vezi Caseta 18.38).

Dronedarona. Un medicament înrudit care are un timp de înjumătățire tisulară scurt și mai puține efecte secundare. S-a dovedit recent a fi eficient în prevenirea episoadelor de flutter atrial și fibrilație. Este contraindicată la pacienții cu fibrilație atrială permanentă, sau dacă există insuficiență cardiacă sau insuficiență ventriculară stângă, deoarece crește mortalitatea. Este necesară monitorizarea regulată a testelor funcției hepatice.

Medicamente de clasa IV

Acestea blochează „canalul lent de calciu”, care este important pentru generarea și conducerea impulsurilor în țesutul atrial și nodal, deși este prezent și în mușchiul ventricular. Principalele lor indicații sunt prevenirea tahicardiei supraventriculare (prin blocarea nodului AV) și controlul frecvenței la pacienții cu fibrilație atrială.

Verapamil. Cel mai utilizat medicament din această clasă. Verapamilul intravenos poate provoca bradicardie profundă sau hipotensiune arterială și nu trebuie utilizat în asociere cu P-blocante.

Diltiazem. Are proprietăți similare.

Alte medicamente anti-aritmice

Sulfat de atropină (0,6 mg IV, repetat dacă este necesar până la maximum 3 mg). Crește rata sinusală și conducerea SA și AV și este tratamentul de elecție pentru bradicardia severă sau hipotensiunea arterială datorată hiperactivității vagale. Este utilizat pentru managementul inițial al bradiaritmiilor simptomatice care complică IM inferior și în stopul cardiac datorat asistolei. Poate fi necesară dozarea repetată deoarece medicamentul dispare rapid din circulație după administrarea parenterală. Efectele secundare sunt enumerate în Caseta 18.38.

Adenozină. Trebuie administrat intravenos. Produce bloc AV tranzitoriu care durează câteva secunde. Este folosit pentru a termina tahicardiile supraventriculare atunci când nodul AV face parte din circuitul de reintrare sau pentru a ajuta la stabilirea diagnosticului în aritmii dificile, cum ar fi flutterul atrial cu bloc AV 2:1 (vezi Fig. 18.41, p. 564) sau tahicardia cu complex larg (Casele 18.380 și 18.380). Adenozina se administrează în bolus intravenos, inițial 3 mg timp de 2 secunde (vezi Caseta 18.38). Dacă nu există răspuns după 1-2 minute, trebuie administrate 6 mg; dacă este necesar, după încă 1-2 minute, se poate administra doza maximă de 12 mg. Pacienții trebuie avertizați să se aștepte la înroșirea feței, dispneea și durerea toracică de scurtă durată și uneori supărătoare. Adenozina poate provoca bronhospasm și trebuie evitată la astmatici; efectele sale sunt puternic potențate de dipiridamol și inhibate de teofilină și alte xantine.

18.40 Răspuns la adenozină intravenoasă

Digoxină. O glicozidă purificată din digitala europeană, Digitalis lanata, care încetinește conducerea și prelungește perioada refractară în nodul AV. Acest efect ajută la controlul frecvenței ventriculare în fibrilația atrială și poate întrerupe tahicardiile supraventriculare care implică nodul AV. De asemenea, digoxina scurtează perioadele refractare și îmbunătățește excitabilitatea și conducerea în alte părți ale inimii (inclusiv căile accesorii de conducere). Prin urmare, poate crește activitatea ectopică atrială și ventriculară și poate duce la atriale mai complexe

Manifestări extracardiace

și tahiaritmii ventriculare. Digoxina este excretată în mare parte prin rinichi, iar doza de întreținere (vezi Caseta 18.38) trebuie redusă la copii, persoanele în vârstă și cei cu insuficiență renală. Este larg răspândit și are un timp de înjumătățire tisulară lung (36 de

ore), astfel încât efectele pot persista câteva zile. Măsurarea concentrației plasmatice de digoxină ajută la identificarea toxicității digoxinei sau a subtratamentului (caseta 18.41).

Proceduri terapeutice

Defibrilare externa si cardioversie

Inima poate fi complet depolarizată prin trecerea unui curent electric suficient de mare printr-o sursă externă. Aceasta va întrerupe orice aritmie și va produce o scurtă perioadă de asistolă care este de obicei urmată de reluarea ritmului sinusal. Defibrilatoarele furnizează un șoc DC, de mare energie, de scurtă durată, prin doi electrozi mari sau palete acoperite cu jeleu conducător sau un tampon de gel, poziționați peste marginea sternului din dreapta sus și vârful. Unitățile moderne oferă un șoc bifazic, în timpul căruia polaritatea șocului este inversată la mijlocul șocului. Acest lucru reduce energia totală de șoc necesară pentru depolarizarea inimii.

Cardioversie electrică

Aceasta este terminarea unui ritm organizat, cum ar fi fibrilația atrială sau tahicardia ventriculară, cu un șoc sincronizat, de obicei sub anestezie generală. Șocul este eliberat imediat după detectarea undei R deoarece, dacă este aplicat în timpul repolarizării ventriculare (pe unda T), poate provoca fibrilație ventriculară. Șocurile de înaltă energie pot provoca dureri în peretele toracic după procedură, așa că, dacă nu există urgență, este indicat să începeți cu un șoc de amplitudine mai mică (de exemplu, 50 jouli), trecând la șocuri mai mari dacă este necesar. Pacienții cu fibrilație atrială sau flutter cu o durată mai mare de 48 de ore sunt expuși riscului de tromb a apendicelui atrial stâng și, prin urmare, de embolie sistemică după cardioversie. În astfel de cazuri, cardioversia trebuie amânată până când se administrează anticoagulare eficientă timp de cel puțin 4 săptămâni.

Defibrilarea

Aceasta este livrarea unui șoc nesincronizat în timpul unui stop cardiac cauzat de fibrilația ventriculară. Momentul precis al descărcării nu este important în această situație. În fibrilația ventriculară și în alte situații de urgență, energia primului și celui de-al doilea șoc ar trebui să fie de 150 de jouli și apoi de până la 200 de jouli; nu este nevoie de anestezie, deoarece pacientul este inconștient.

Ablația cu cateter

Terapia de ablație cu cateter este tratamentul de elecție pentru pacienții cu tahicardie supraventriculară sau flutter atrial și este un tratament util pentru unii pacienți cu fibrilație atrială sau aritmii ventriculare (Fig. 18.59). O serie de electrozi cateter sunt introduși în inimă prin intermediul sistemului venos și sunt utilizați pentru a înregistra secvența de activare a inimii în ritm sinusal, în timpul tahicardiei și după manevrele de stimulare. Odată ce focarul sau circuitul de aritmie este identificat (de exemplu, o cale accesorie în sindromul WPW), un cateter este utilizat pentru ablația țesutului vinovat folosind căldură (prin curent

de radiofrecvență) sau uneori prin înghețare (crioablație). Procedura durează aproximativ 1-4 ore și nu necesită anestezie generală. Pacientul poate experimenta un anumit disconfort în timpul ablației în sine. Complicațiile grave sunt rare (< 1%), dar includ blocul cardiac complet accidental care necesită implantarea stimulatorului cardiac și tamponada cardiacă. Pentru multe aritmii, ablația cu radiofrecvență este foarte atractivă deoarece oferă perspectiva unei vindecări pe viață, eliminând astfel necesitatea terapiei medicamentoase pe termen lung.

Tehnica a revoluționat managementul multor aritmii și este acum tratamentul de elecție pentru AVNRT și tahicardiile de reintrare AV (cai accesorii), când este curativă în peste 90% din cazuri. Tahicardiile atriale focale și flutterul atrial pot fi, de asemenea, eliminate prin ablație cu radiofrecvență, deși unii pacienți experimentează ulterior episoade de fibrilație atrială. Aplicațiile tehnicii se extind și acum poate fi folosită pentru a trata unele forme de tahicardie ventriculară. Tehnicile de ablație cu cateter sunt, de asemenea, utilizate pentru a preveni fibrilația atrială. Aceasta implică ablația în două locuri: ostiile venelor pulmonare, din care bătăile ectopice pot declanșa paroxisme de aritmie și în AL în sine, unde circuitele de reintrare mențin fibrilația atrială, odată stabilită. Acest lucru este eficient în reducerea episoadelor de fibrilație atrială în

Calea accesorie

(de exemplu, sindromul Wolff-Parkinson-White)

aproximativ 70-80% dintre pacienții mai tineri cu inimă normală din punct de vedere structural și tinde să fie rezervat pacienților cu fibrilație atrială rezistentă la medicamente.

La pacienții cu fibrilație atrială permanentă și control slab al frecvenței, la care medicamentele sunt ineficiente sau nu sunt tolerate, controlul frecvenței poate fi realizat prin: (i) implantarea unui stimulator cardiac permanent, urmată de (ii) ablația nodului AV pentru a induce bloc AV complet și bradicardie, permițând astfel stimulatorului să își asume controlul asupra frecvenței cardiace.

Stimulatoare cardiace temporare

Stimularea temporară implică livrarea unui impuls electric în inimă pentru a iniția depolarizarea țesutului și pentru a declanșa contracția cardiacă. Acest lucru se realizează prin introducerea unui electrod de stimulare bipolar prin vena jugulară internă, subclavia sau femurală și poziționarea acestuia la vârful VD, folosind imagistica fluoroscopică. Electrodul este conectat la un stimulator cardiac extern cu o ieșire de energie și o rată de stimulare reglabile. ECG de stimulare a ventriculului drept este caracterizat de complexe QRS largi obișnuite cu un model de bloc de ramură stângă. Fiecare complex este imediat

precedat de un „pic de ritm” (Fig. 18.60). Aproape toate generatoarele de impulsuri sunt utilizate în modul „la cerere”, astfel încât stimulatorul cardiac va funcționa numai dacă ritmul cardiac scade sub un nivel prestabilit. Ocazional, se utilizează stimularea atrială temporară sau cu două camere (vezi mai jos).

Stimularea temporară poate fi indicată în gestionarea blocului AV tranzitoriu și a altor aritmii care complică IM acut sau intervenția chirurgicală cardiacă, pentru a menține ritmul în alte situații de bradicardie reversibilă (adică din cauza tulburărilor metabolice sau supradozajului de medicamente), sau ca punte către stimularea permanentă. Complicațiile includ pneumotoraxul, plexul brahial sau leziunea arterei subclaviei, infecția locală sau septicemia (de obicei Staphylococcus aureus) și pericardita. Eșecul sistemului se poate datora deplasării plumbului sau creșterii progresive a pragului (blocul de ieșire) cauzată de edem tisular. Ratele complicațiilor cresc cu timpul și, în mod ideal, un sistem de stimulare temporară nu ar trebui să fie utilizat mai mult de 7 zile.

Stimularea transcutanată este administrată prin furnizarea unui stimul electric prin doi electrozi mari cu gel adeziv plasați peste apex și marginea sternală dreaptă superioară sau peste toracele anterior și posterior. Este ușor și rapid de instalat, dar provoacă disconfort deoarece induce contracția puternică a mușchilor pectorali și intercostali. Defibrilatoarele cardiace externe moderne încorporează adesea un sistem de stimulare transcutanată care poate fi utilizat în timpul unei urgențe până când este stabilită stimularea transvenoasă.

Stimolatoare permanente

Stimulatoarele permanente sunt dispozitive mici, plate, metalice, care sunt implantate sub piele, de obicei în zona pectorală. Acestea conțin o baterie, un generator de impulsuri și electronice programabile care permit reglarea funcțiilor de stimulare și memorie. Electrozii de stimulare (derivații) pot fi plasați prin venele subclaviei sau cefalice în VD (de obicei la apex), apendicele atriului drept sau, pentru a menține sincronia AV, ambele.

Stimulatoarele permanente sunt programate folosind un programator extern printr-un sistem de telemetrie fără fir. Rata de stimulare, ieșirea, sincronizarea și alți parametri pot fi ajustați. Acest lucru permite dispozitivului să fie setat la setările optime pentru a se potrivi nevoilor pacientului. Stimulatoarele cardiace stochează date utile de diagnostic despre tendințele ritmului cardiac al pacientului și apariția tahiaritmiilor, cum ar fi tahicardia ventriculară.

Stimularea atrială cu o singură cameră este utilizată la pacienții cu boală sinoatrială fără bloc AV (stimulatorul cardiac acționează ca un nod sinusal extern). Stimularea ventriculară cu o singură cameră este utilizată la pacienții cu fibrilație atrială continuă și bradicardie. Stimularea bicamerală este utilizată cel mai adesea la pacienții cu bloc AV de gradul doi sau trei; aici, electrodul atrial este utilizat pentru a detecta activitatea atrială spontană și a declanșa stimularea ventriculară (vezi Fig. 18.60), păstrând astfel sincronia AV și permițând creșterea frecvenței ventriculare, împreună cu rata nodului sinusal, în timpul efortului și a altor forme de stres. Stimularea cu dublă cameră are multe avantaje față de stimularea

ventriculară; acestea includ o hemodinamică superioară, conducând la o toleranță mai bună la efort, o prevalență mai scăzută a aritmiilor atriale la pacienții cu boală sinoatrială și evitarea „sindromului stimulatorului cardiac” (o scădere a TA și amețeli precipitate de pierderea sincroniei AV).

Un cod este utilizat pentru a indica modul de stimulare (Caseta 18.42). De exemplu, un sistem care ritm atrium, detectează atriul și este inhibat dacă simte activitatea spontană este desemnat AAI. Majoritatea stimulatoarelor cardiace cu două camere sunt programate într-un mod numit DDD; în acest caz, stimularea ventriculară este declanșată de o undă P sinusală detectată și inhibată de un complex QRS spontan detectat. O a patra literă, „R”, este adăugată dacă stimulatorul cardiac are o funcție de răspuns la frecvență (de exemplu AAIR = stimulator cardiac la cererea atrială cu funcție de răspuns la frecvență). Stimulatoarele care răspund la frecvență sunt utilizate la pacienții cu incompetență cronotropă, care nu pot crește ritmul cardiac în timpul efortului. Aceste dispozitive au un senzor care declanșează o creștere a ritmului cardiac ca răspuns la mișcare sau creșterea ritmului respirator. Sensibilitatea de

senzorul este programabil, la fel ca și ritmul cardiac maxim.

Complicațiile precoce ale stimularii permanente includ pneumotoraxul, tamponarea cardiacă, infecția și deplasarea derivației. Complicațiile tardive includ infecția (care necesită de obicei îndepărtarea sistemului de stimulare), eroziunea generatorului sau a plombului, durerea cronică legată de locul implantului și fractura de plumb din cauza oboselii mecanice.

Defibrilatoare cardiace implantabile

Pe lângă funcțiile unui stimulator cardiac permanent, defibrilatoarele cardiace implantabile (ICD) pot, de asemenea, detecta și opri tahiaritmiile ventriculare care pun viața în pericol. ICD-urile sunt mai mari decât stimulatoarele cardiace, în principal din cauza necesității unei baterii mari și a unui condensator pentru a permite cardioversia sau defibrilarea. Sondele ICD sunt similare cu derivațiile de stimulare, dar au una sau două bobine de șoc de-a lungul lungimii sondei, utilizate pentru livrarea defibrilației. ICD-urile tratează tahiaritmiile ventriculare folosind stimularea excesivă, cardioversia sau defibrilarea. Acestea sunt implantate într-un mod similar cu stimulatoarele cardiace și prezintă un risc similar de complicații. În plus, pacienții pot fi predispuși la probleme psihologice și anxietate, mai ales dacă au suferit șocuri repetate de la dispozitivul lor.

Indicațiile bazate pe dovezi pentru implantarea ICD sunt prezentate în Caseta 18.43. Acestea pot fi împărțite în indicații de „prevenție secundară”, atunci când pacienții au avut

deja o aritmie ventriculară care poate pune viața în pericol și indicații de „prevenție primară”, când se consideră că pacienții prezintă un risc semnificativ viitor de deces aritmic. ICD-urile pot fi utilizate profilactic la pacienți selectați cu afecțiuni moștenite asociate cu un risc ridicat de moarte subită cardiacă, cum ar fi sindromul QT lung (p. 571), cardiomiopatia hipertrofică și displazia ventriculară dreaptă aritmogenă (pag. 637 și 638). Tratamentul cu ICD este costisitor și, prin urmare, indicațiile pentru care dispozitivele sunt implantate în mod obișnuit depind de resursele de îngrijire medicală disponibile.

| 18.43 Indicații cheie pentru terapia ICD

Prevenție primară

După IM, dacă fracția de ejecție VS < 30%

Insuficiență cardiacă simptomatică ușoară până la moderată la terapia medicamentoasă optimă, cu fracția de ejecție a VS < 35%

Prevenție secundară

Supraviețuitorii fibrilației ventriculare sau tahicardiei ventriculare stop cardiac care nu este cauzat de cauze tranzitorii sau reversibile

Tahicardie ventriculară cu compromis hemodinamic sau afectare semnificativă a VS (fracția de ejecție a VS < 35%)

Terapia de resincronizare cardiacă

Terapia de resincronizare cardiacă (CRT) este un tratament pentru pacienții selectați cu insuficiență cardiacă, la care funcția cardiacă este afectată în continuare de prezența blocului de ramură stângă. Acest defect de conducere este asociat cu dissincronia ventriculară stângă (contracția ventriculară stângă slab coordonată) și poate agrava insuficiența cardiacă la pacienții susceptibili. Sistemele CRT au un cablu suplimentar care este plasat prin intermediul coronarianului

EBM 18.44 Terapia de resincronizare cardiacă (CRT)

1 pentru insuficienta cardiaca

„CRT îmbunătățește simptomele și calitatea vieții și reduce mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată până la severă (clasa NYHA III-IV) care sunt în ritm sinusal, cu bloc de ramură stângă și fracțiune de ejecție VS < 35%. De asemenea, CRT previne progresia insuficienței cardiace la pacienții similari cu simptome ușoare de insuficiență cardiacă (clasa NYHA I-II).

Studiu de resincronizare cardiacă-insuficiență cardiacă (CARE-HF). Cleland J, și colab. N Engl J Med 2005; 352:1539-1549.

COMPANION Studiu. Bristol MR, și colab. N Engl J Med 2004; 350:2140-2150.

Studiu MADIT-CRT. Moss AJ, și colab. N Engl J Med 2009; 361:1329-1338.

sinus într-una dintre venele de pe suprafața epicardică a VS (vezi Fig. 18.28, p. 553). Stimularea epicardică septală și ventriculară stângă simultană resincronizează contracția ventriculului stâng. Aceste dispozitive îmbunătățesc toleranța la efort, reduc simptomele insuficienței cardiace (caseta 18.44) și sunt mai eficiente la pacienții cu ritm sinusal decât la cei cu fibrilație atrială. Majoritatea dispozitivelor sunt și defibrilatoare (CRT-D), deoarece mulți pacienți cu insuficiență cardiacă sunt predispuși la aritmii ventriculare. Stimulatoarele cardiace CRT (CRT-P) sunt utilizate la pacienții considerați a fi cu risc relativ scăzut de apariție a acestor aritmii.

ATEROSCLEROZA

Ateroscleroza poate afecta orice arteră din organism. Când apare în inimă, poate provoca angină pectorală, IM și moarte subită; în creier, accident vascular cerebral și atac ischemic tranzitoriu (AIT); iar la membre, claudicația și ischemia critică a membrelor. Boala coronariană ocultă este frecventă la cei care prezintă alte forme de boală vasculară aterosclerotică, cum ar fi claudicația intermitentă sau accidentul vascular cerebral, și este o cauză importantă de morbiditate și mortalitate la acești pacienți.

Fiziopatologia

Ateroscleroza este o afecțiune inflamatorie progresivă a peretelui arterial care se caracterizează prin depozite focale bogate în lipide de aterom care rămân tăcute clinic până când devin suficient de mari pentru a afecta perfuzia tisulară sau până când ulcerația și perturbarea leziunii duc la ocluzia trombotică sau embolizarea distală a vasului. Aceste mecanisme sunt comune întregului arbore vascular, iar manifestările clinice ale aterosclerozei depind de locul leziunii și de vulnerabilitatea organului furnizat.

Ateroscleroza începe devreme în viață. Au fost detectate anomalii ale funcției arteriale în rândul copiilor și adolescenților cu risc ridicat, cum ar fi fumătorii de țigări și cei cu hiperlipidemie familială sau hipertensiune arterială. Leziuni precoce au fost găsite în arterele victimelor morții accidentale în deceniile a doua și a treia de viață. Cu toate acestea, manifestările clinice adesea nu apar până în deceniul șase, șapte sau opt.

Ateroscleroza precoce

Dârurile de grăsime tind să apară în locurile de forfecare arterială alterată, cum ar fi bifurcațiile, și sunt asociate cu funcția endotelială anormală. Se dezvoltă atunci când celulele inflamatorii, predominant monocite, se leagă de

Nomenclatură și
histologie principală

Secvențe în progresie

Principalul mecanism de creștere

Cel mai precoce debut

Corelație clinică

Leziune de tip I (inițială).

Celule de spumă izolate de macrofage

Leziune de tip II (stria grasă).

În principal acumularea de lipide intracelulare

Leziune de tip III (intermediară).

Modificări de tip II și mici bazine de lipide extracelulare

Leziune de tip IV (aterom).

Modificări de tip II și miezul lipidelor extracelulare

Leziune de tip V (fibroaterom) Miez lipidic și strat fibrotic, / sau miezuri lipidice multiple și straturi fibrotice, sau în principal calcific sau în principal fibrotic

Leziune de tip VI (complicată).

Defect de suprafață, hematom-hemoragie, tromb

Creștere în principal prin acumulare de lipide

Creșterea accelerată a mușchilor netezi și a colagenului

Tromboză, hematom

Din primul deceniu

Din deceniul al treilea

Din
deceniul al
patrulea

Silențios
clinic

Silențios
sau evident din punct de vedere clinic

Fig. 18.61 Cele șase etape ale aterosclerozei. Clasificarea Asociației Americane a Inimii. Din Stary, et al. 1995 - vezi p. 641

receptorii exprimați de celulele endoteliale, migrează în intimă, preiau particulele oxidate de lipoproteine cu densitate joasă (LDL) și devin macrofage încărcate cu lipide sau celule spumoase. Bazinele extracelulare de lipide apar în spațiul intimal atunci când celulele de spumă mor și își eliberează conținutul (Fig. 18.61). Ca răspuns la citokinele și factorii de creștere produși de macrofagele activate, celulele musculare netede migrează din mediul peretelui arterial în intimă și se schimbă dintr-un fenotip contractil într-un fenotip reparator în încercarea de a stabiliza leziunea aterosclerotică. Dacă acest lucru are succes, miezul lipidic va fi acoperit de celule musculare netede și matrice, producând o placă aterosclerotică stabilă care va rămâne asimptomatică până când devine suficient de mare pentru a obstrucționa fluxul arterial.

Ateroscleroza avansata

Într-o placă aterosclerotică stabilită, macrofagele mediază inflamația, iar celulele musculare netede promovează repararea. Dacă predomină inflamația, placa devine activă sau instabilă și se poate complica cu ulcerații și tromboze. Citokinele, cum ar fi interleukina-1, factorul de necroză tumorală-alfa, interferongamma, factorii de creștere derivați din trombocite și metaloproteinazele matriceale sunt eliberate de macrofagele activate; ele determină ca celulele musculare netede intimale care acoperă placa să devină senescente și se degradeze traversele de colagen din interiorul plăcii. Aceasta are ca rezultat subțierea calotei fibroase de protecție, făcând leziunea vulnerabilă la stresul mecanic care provoacă în final eroziunea, fisurarea sau ruperea suprafeței plăcii (vezi Fig. 18.61). Orice încălcare a integrității plăcii va expune conținutul acesteia la sânge și va declanșa agregarea trombocitară și tromboza care se extinde în placa ateromatoasă și lumenul arterial. Acest tip de eveniment de placă poate provoca obstrucție parțială sau completă la locul leziunii sau embolizare distală care duce la infarct sau ischemie a organului afectat. Acest mecanism comun stă la baza multor manifestări acute ale bolii vasculare aterosclerotice, cum ar fi ischemia acută a membrelor inferioare, IM și accidentul vascular cerebral.

Numărul și complexitatea plăcilor arteriale cresc odată cu vârsta și cu factorii de risc (vezi mai jos), dar rata de progresie a plăcilor individuale este variabilă. Există o interacțiune complexă și dinamică între stresul mecanic al peretelui și leziunile aterosclerotice. Plăcile „vulnerabile” sunt caracterizate printr-un miez bogat în lipide, un capac fibrocelular subțire, calcificare pete și o creștere a celulelor inflamatorii care eliberează enzime specifice pentru a degrada proteinele matricei. În schimb, plăcile stabile sunt caracterizate de un mic bazin de lipide, un capac fibros gros, calcifiere grea și multe traverse de colagen. Fisurarea sau ruptura tind să apară în locurile de stres mecanic maxim, în special pe marginile unei plăci excentrice, și pot fi declanșate de o creștere a TA, cum ar fi în timpul exercițiilor fizice sau stresului emoțional. În mod surprinzător, majoritatea evenimentelor de placă sunt subclinice și se vindecă spontan, deși acest lucru poate permite ca trombul să fie încorporat în leziune, producând creșterea plăcii și o obstrucție suplimentară a fluxului.

Ateroscleroza poate induce modificări complexe ale mediilor care conduc la remodelarea arterială. Unele segmente arteriale se pot contracta lent (remodelare negativă),

în timp ce altele se pot mări treptat (remodelare pozitivă). Aceste modificări sunt importante deoarece pot amplifica sau minimiza gradul în care ateromul pătrunde în lumenul arterial.

Factori de risc

Rolul și importanța relativă a multor factori de risc pentru dezvoltarea bolilor coronariene, periferice și cerebrovasculare au fost definite în studii experimentale pe animale, studii epidemiologice și studii clinice intervenționale. Au apărut factori cheie, dar nu explică tot riscul, iar factorii necunoscuți pot reprezenta până la 40% din variația riscului de la o persoană la alta.

Impactul riscului genetic este ilustrat de studii pe gemeni; un geamăn monozigot al unui individ afectat are un risc de opt ori mai mare, iar un geamăn dizigot un risc de deces de patru ori mai mare din cauza bolii coronariene, comparativ cu populația generală.

Efectul factorilor de risc este mai degrabă multiplicativ decât aditiv. Persoanele cu o combinație de factori de risc prezintă cel mai mare risc și, prin urmare, evaluarea ar trebui să țină seama de toți factorii de risc identificabili. Este important să se facă distincția între riscul relativ (creșterea proporțională a riscului) și riscul absolut (șansa reală a unui eveniment). Astfel, un bărbat de 35 de ani cu un colesterol plasmatic de 7 mmol/L (aproximativ 170 mg/dL), care fumează 40 de țigări pe zi, este relativ mult mai probabil să moară din cauza bolii coronariene în următorul deceniu decât o femeie nefumătoare de aceeași vârstă cu un colesterol normal, dar probabilitatea absolută ca acesta să moară în acest timp cu risc relativ ridicat este încă mică (risc relativ ridicat).

Vârsta și sexul. Vârsta este cel mai puternic factor de risc independent pentru ateroscleroză. Femeile aflate în premenopauză au rate mai mici de îmbolnăvire decât bărbații, deși această diferență de sex dispare după menopauză. Cu toate acestea, terapia de substituție hormonală nu are niciun rol în prevenirea primară sau secundară a bolii coronariene, iar terapia izolată cu estrogeni poate determina o rată crescută a evenimentelor cardiovasculare.

Istoricul familiei. Boala vasculară aterosclerotică apare adesea în familii, datorită unei combinații de factori genetici, de mediu și de stil de viață comun. Cele mai frecvente caracteristici de risc moștenite (hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat) sunt poligenice. Un istoric familial „pozitiv” este prezent atunci când problemele clinice la rudele de gradul întâi apar la o vârstă relativ fragedă, cum ar fi mai jos

50 de ani pentru bărbați și sub 55 de ani pentru femei.

Fumat. Aceasta este probabil cea mai importantă cauză evitabilă a bolii vasculare aterosclerotice. Există o relație puternică, consistentă și legată de doză între fumatul de țigară și boala coronariană, în special la tineri.

(< 70 ani) persoane fizice.

Hipertensiune arterială (vezi mai jos). Incidența aterosclerozei crește pe măsură ce TA crește, iar acest risc în exces este legat atât de TA sistolică și diastolică, cât și de presiunea pulsului. Terapia antihipertensivă reduce mortalitatea cardiovasculară, accidentul vascular cerebral și insuficiența cardiacă.

Hipercolesterolemie (p. 453). Riscul crește odată cu creșterea concentrației serice de colesterol.

Scăderea concentrațiilor serice de colesterol total și LDL reduce riscul de evenimente cardiovasculare, inclusiv deces, IM, accident vascular cerebral și revascularizare coronariană.

Diabet zaharat. Acesta este un factor de risc puternic pentru toate formele de ateroscleroză și este adesea asociat cu o boală difuză care este dificil de tratat. Rezistența la insulină (homeostazia normală a glucozei cu niveluri ridicate de insulină) este asociată cu obezitatea și inactivitatea fizică și este un factor de risc pentru boala coronariană (p. 805). Intoleranța la glucoză reprezintă o parte majoră a incidenței mari a bolii cardiace ischemice în anumite grupuri etnice, de exemplu sud-asiaticii.

Factori hemostatici. Activarea trombocitelor și concentrațiile mari de fibrinogen plasmatic sunt asociate cu un risc crescut de tromboză coronariană. Anticorpii antifosfolipidici sunt asociați cu tromboze arteriale recurente (p. 1055).

Activitatea fizică. Inactivitatea fizică dublează aproximativ riscul de boală coronariană și este un factor de risc major pentru accident vascular cerebral. Exercițiile fizice regulate (mers rapid, ciclism sau înot timp de 20 de minute de două sau trei ori pe săptămână) au un efect protector.

efect care poate fi legat de creșterea concentrațiilor serice de lipoproteine de înaltă densitate (HDL) colesterolului, scăderea TA și dezvoltarea vaselor colaterale.

Obezitatea (pag. 115). Obezitatea, în special dacă este centrală sau trunchială, este un factor de risc independent, deși este adesea asociată cu alți factori adversi, cum ar fi hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și inactivitatea fizică.

Alcool. Consumul de alcool este asociat cu rate reduse de boală coronariană. Consumul excesiv de alcool este asociat cu hipertensiunea arterială și bolile cerebrovasculare.

Alți factori dietetici. Dietele deficitare în fructe proaspete, legume și acizi grași polinesaturați sunt asociate cu un risc crescut de boli cardiovasculare. Introducerea unei diete în stil mediteranean reduce evenimentele cardiovasculare. Cu toate acestea, suplimentele

alimentare, cum ar fi vitamina C și E, beta-carotenul, acidul folic și uleiurile de pește, nu reduc evenimentele cardiovasculare și, în unele cazuri, au fost asociate cu efecte nocive.

Personalitate. Anumite trăsături de personalitate sunt asociate cu un risc crescut de boală coronariană. Cu toate acestea, există puține sau deloc dovezi care să susțină credința populară că stresul este o cauză majoră a bolii coronariene.

Deprivarea socială. Inegalitățile în materie de sănătate au o influență majoră asupra bolilor cardiovasculare. Impactul factorilor de risc stabiliți este amplificat la pacienții care sunt defavorizați din punct de vedere social, iar ghidurile actuale recomandă ca pragurile de tratament să fie scăzute pentru aceștia.

Prevenție primară

Două strategii complementare pot fi utilizate pentru a preveni ateroscleroza la indivizi aparent sănătoși, dar expuși riscului: populație și strategii țintite.

Strategia populației urmărește modificarea factorilor de risc ai întregii populații prin sfaturi privind alimentația și stilul de viață, pe baza că chiar și o mică reducere a

2| Risc de BCV < 10% în următorii 10 ani

| | Risc de BCV 10-20% în următorii 10 ani

| | Risc de BCV > 20% în următorii 10 ani

PAS = tensiunea arterială sistolică mmHg

TC:HDL = raportul seric colesterol total la HDL colesterol

Risc de BCV în următorii 10 ani 30%

10% 20%

Sfaturi populației pentru prevenirea bolilor coronariene

Nu fumați

Faceți exerciții fizice regulate (minim 20 de minute, de trei ori/săptămână)

Menține greutatea corporală „ideală”.

Mâncați o dietă mixtă, bogată în fructe și legume proaspete

Urmăriți-vă să obțineți nu mai mult de 10% din aportul de energie din grăsimi saturate

fumatul sau colesterolul mediu sau modificarea exercițiilor și a dietei vor produce beneficii valoroase (Caseta 18.45). Unii factori de risc pentru aterom, cum ar fi obezitatea și fumatul,

sunt, de asemenea, asociați cu un risc mai mare de apariție a altor boli și ar trebui descurajați în mod activ prin măsuri de sănătate publică. Legislația care restricționează fumatul în locuri publice este asociată cu reduceri ale ratelor de IM.

Strategia vizată urmărește identificarea și tratarea persoanelor cu risc ridicat, care au de obicei o combinație de factori de risc și pot fi identificate prin utilizarea sistemelor compozite de scor (Fig. 18.62). Este important să se ia în considerare riscul absolut de boală cardiovasculară ateromatoasă cu care se confruntă o persoană înainte de a lua în considerare o terapie antihipertensivă sau hipolipemiană specifică, deoarece aceasta va ajuta la determinarea dacă posibilele beneficii ale intervenției sunt probabil să depășească cheltuielile, inconvenientele și posibilele efecte secundare ale tratamentului. De exemplu, un bărbat de 65 de ani cu o TA medie de 150/90 mmHg, care fumează și are diabet zaharat, un raport total: HDL colesterol de 8 și hipertrofie ventriculară stângă la ECG, va avea un risc de 10 ani de boală coronariană de 68% și un risc cardiovascular de 10 ani de 90%. Scăderea colesterolului va reduce aceste riscuri cu 30%, iar scăderea tensiunii arteriale va produce o reducere suplimentară de 20%; ambele ar merita evident. În schimb, o femeie de 55 de ani care are o TA identică, este nefumătoare, nu are diabet zaharat și are un ECG normal și un raport total: HDL colesterol de 6 are o perspectivă mult mai bună, cu un risc de boală coronariană estimat de 14% și risc cardiovascular de 19% în următorii 10 ani. Deși scăderea colesterolului și a tensiunii arteriale ar reduce riscul cu 30% și, respectiv, 20%, valoarea unuia sau ambelor tratamente este discutabilă.

Prevenție secundară

Pacienții care au deja dovezi de boală vasculară ateromatoasă prezintă un risc ridicat de evenimente cardiovasculare viitoare și ar trebui să li se ofere tratamente și măsuri pentru a-și îmbunătăți perspectiva. Corecția energetică a

Factorii de risc modificabili, în special fumatul, hipertensiunea arterială și hipercolesterolemia, sunt deosebit de importanți deoarece riscul absolut de evenimente vasculare ulterioare este ridicat. Toți pacienții cu boală coronariană trebuie să primească terapie cu statine, indiferent de concentrația lor de colesterol seric (Caseta 18.46). TA ar trebui tratată la o țintă de 140/85 mmHg sau mai mică (p. 610). Aspirina și inhibitorii ECA sunt benefice la pacienții cu semne de boală vasculară (Casele 18.47 și 18.48). Betablocantele beneficiază de pacienții cu antecedente de IM (vezi mai jos) sau insuficiență cardiacă.

Multe evenimente clinice oferă o oportunitate de neegalat de a introduce măsuri eficiente de prevenire secundară; Pacienții care tocmai au supraviețuit unui IM sau au suferit o intervenție chirurgicală de bypass sunt de obicei dornici să se ajute singuri și pot fi deosebit de receptivi la sfaturi legate de stilul de viață, cum ar fi modificarea dietei și renunțarea la fumat.

Prevenție primară

BOALA ARTERELOR CORONARIE

Boala coronariană (CAD) este cea mai frecventă formă de boală cardiacă și cea mai importantă cauză de deces prematur în Europa, statele baltice, Rusia, America de Nord și de Sud, Australia și Noua Zeelandă. Până în 2020, se estimează că va fi cauza majoră de deces în toate regiunile lumii.

În Marea Britanie, 1 din 3 bărbați și 1 din 4 femei mor din cauza CAD, se estimează că 330 000 de persoane suferă de infarct miocardic în fiecare an și aproximativ 1,3 milioane de persoane au angină pectorală. Ratele de deces cauzate de CAD în Marea Britanie sunt printre cele mai ridicate din Europa de Vest (mai mult de 140 000 de persoane), dar sunt în scădere, în special la grupele de vârstă mai tinere; în ultimii 10 ani, mortalitatea CAD a scăzut cu 42% în rândul bărbaților și femeilor din Marea Britanie cu vârsta cuprinsă între 16 și 64 de ani. Cu toate acestea, în Europa de Est și în cea mai mare parte a Asiei, ratele CAD cresc rapid.

Boala arterelor coronare se datorează aproape întotdeauna ateromului și complicațiilor acestuia, în special trombozei (caseta 18.49). Ocazional, arterele coronare sunt implicate în alte tulburări, cum ar fi aortita, poliarterita și alte tulburări ale țesutului conjunctiv.

„La pacienții fără semne de boală coronariană, dar cu concentrații mari de colesterol seric, scăderea colesterolului cu statine nu scade mortalitatea, dar previne evenimentele coronariene (angina și IM).'

Prevenție secundară

„La pacienții cu boală coronariană stabilită (IM sau angină), terapia cu statine poate reduce în siguranță incidența de 5 ani a decesului de orice cauză, precum și evenimentele coronariene majore, revascularizarea coronariană și accidentul vascular cerebral. Beneficiul depinde de riscul general al populației de studiu, dar NNTB timp de 5 ani pentru a preveni 1 deces variază de la 10 la 90.'

• Colaboratorii Trialiştilor în Tratamentul Colesterolului. Lancet 2005; 366:1267-1277.

Pentru mai multe informații: www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/93-97/index.html

18.47 Inhibitorii ECA și prevenirea secundară a bolii aterosclerotice

„Terapia cu inhibitori ai ECA reduce riscul de deces, IM și accident vascular cerebral la pacienții cu boală vasculară aterosclerotică fără disfuncție sistolică a ventriculului stâng aparent sau insuficiență cardiacă. NNTB pentru a evita un eveniment peste 4 ani variază de la 6 la 50, în funcție de nivelul de risc cardiovascular.

Procesul HOPE. N Engl J Med 2000; 342:145-153.

Procesul EUROPA. Lancet 2003; 362:782-788.

„La pacienții cu boală coronariană stabilită, boală vasculară periferică sau accident vascular cerebral trombotic, aspirina este eficientă în reducerea morbidității și mortalității (IM non-letal, accident vascular cerebral și deces cardiovascular). La pacienții cu risc crescut de evenimente vasculare viitoare, reducerea globală a riscului este de 22%.'

• Colaborare Trialist Antitrombotic. BMJ 2002; 324:71-86.

Pentru mai multe informații: www.clinicalevidence.org

Angina pectorală stabilă

Angina pectorală este complexul de simptome cauzat de ischemia miocardică tranzitorie și constituie mai degrabă un sindrom clinic decât o boală. Poate apărea ori de câte ori există un dezechilibru între oferta și cererea de oxigen miocardic (Caseta 18.50). Ateromul coronarian este de departe cea mai frecventă cauză de angină, deși simptomul poate fi o manifestare a altor forme de boli de inimă, în special boala valvei aortice și cardiomiopatia hipertrofică.

Caracteristici clinice

Istoricul este cel mai important factor în stabilirea diagnosticului (p. 539). Angina pectorală stabilă se caracterizează prin durere în piept central, disconfort sau dificultăți de respirație

precipitat de efort sau alte forme de stres (caseta 18.51) și este atenuat prompt prin odihnă (vezi Figurile 18.17 și 18.18, pp. 540 și 541). Unii pacienți consideră că disconfortul vine atunci când încep să meargă și că mai târziu nu revine în ciuda efortului mai mare („angina de încălzire”).

Examenul fizic este adesea neremarcabil, dar ar trebui să includă o căutare atentă a dovezilor de boală valvulară (în special aortică), factori de risc importanți (de exemplu hipertensiune arterială, diabet zaharat), disfuncție ventriculară stângă (cardiomegalie, ritm

de galop), alte manifestări ale bolii arteriale (somofii carotidiene, afecțiuni vasculare periferice, boli vasculare periferice care pot exacerbată angina) tireotoxicoză).

Investigatii

ECG de repaus

ECG poate prezenta semne de IM anterior, dar este adesea normal, chiar și la pacienții cu boală coronariană severă. Ocazional, există o aplatizare sau inversare a undei T în unele derivații, oferind dovezi nespecifice de ischemie sau lezare miocardică. Cea mai convingătoare dovadă ECG a ischemiei miocardice este demonstrarea depresiei sau supradenivelării reversibile a segmentului ST, cu sau fără inversarea undei T, în momentul în care pacientul prezintă simptome (fie spontane sau induse de testul de efort).

ECG de efort

Un test de toleranță la efort (ETT) este de obicei efectuat folosind un protocol standard de bandă de alergare sau ergometru pentru bicicletă (p. 534) în timp ce se monitorizează ECG, TA și starea generală a pacientului. Depresiunea plană sau în jos a segmentului ST de 1 mm sau mai mult indică ischemie (Fig. 18.63). Depresia ST în pantă în sus este mai puțin specifică și apare adesea la indivizi normali.

18.52 Stratificarea riscului în angina pectorală stabilă

Testarea de efort este, de asemenea, un mijloc util de evaluare a severității bolii coronariene și de identificare a persoanelor cu risc ridicat (Caseta 18.52). De exemplu, cantitatea de efort care poate fi tolerată și amploarea și gradul oricărei modificări ale segmentului ST (Fig. 18.64) oferă un ghid util pentru extinderea probabilă a bolii coronariene. Testele de efort nu sunt infailibile și pot produce rezultate fals pozitive în prezența terapiei cu digoxină, a hipertrofiei ventriculare stângi, a blocului de ramură sau a sindromului WPW. Precizia predictivă a testelor de efort este

mai scăzut la femei decât la bărbați. Testul trebuie clasificat ca neconcludent (mai degrabă decât negativ) dacă pacientul nu poate atinge un nivel adecvat de efort din cauza locomotorii sau a altor probleme non-cardiace.

Alte forme de testare la stres

Scanarea perfuziei miocardice. Acest lucru poate fi util în evaluarea pacienților cu un test de efort echivoc sau neinterpretabil și a celor care nu pot face efort (p. 539). Presupune obținerea de scintiscanuri ale miocardului în repaus și în timpul stresului (fie teste de efort, fie stres farmacologic, cum ar fi o perfuzie controlată de dobutamina), după administrarea unui izotop radioactiv intravenos, cum ar fi "tetrofosmina de tehnețiu. Taliul și tetrofosmina sunt preluate

de miocardul perfuzat viabil în repaus, dar nu există dovezi reversibile ale miocardului în repaus. ischemie

(Fig. 18.65), în timp ce un defect persistent de perfuzie observat în timpul ambelor faze ale studiului este, de obicei, indicativ al IM anterior.

Ecocardiografia de stres. Aceasta este o alternativă la scanarea perfuziei miocardice și poate obține o precizie predictivă similară. Utilizează ecocardiografia transtoracică pentru a identifica segmentele ischemice ale miocardului și zonele de infarct (p. 537). Primele prezintă în mod caracteristic defecte reversibile în

În repaus În timpul stresului

Fig. 18.65 O scanare de perfuzie miocardică care arată ischemie miocardică anterioară reversibilă. Imaginile sunt tomograme în secțiune transversală ale VS. Scanările de repaus (stânga) arată absorbția uniformă a tetrofosminei marcate cu tehnețiu 99 și arată ca gogoși. În timpul stresului (de exemplu, o perfuzie de dobutamina), există o absorbție redusă de tehnețiu, în special de-a lungul peretelui anterior (săgeți), iar scanările arată ca semilune (dreapta).

contractilitatea în timpul efortului sau stresului farmacologic, iar acestea din urmă nu se contractă în repaus sau în timpul stresului.

Arteriografia coronariană

Aceasta oferă informații anatomice detaliate despre amploarea și natura bolii coronariene (vezi Fig. 18.15, p. 538) și este de obicei efectuată în vederea unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian (CABG) sau intervenție coronariană percutanată (PCI) (pp. 587 și 588). La unii pacienți, angiografia coronariană diagnostică poate fi indicată atunci când testele neinvazive nu au reușit să stabilească cauza durerii toracice atipice. Procedura se efectuează sub anestezie locală și necesită echipament radiologic specializat, monitorizare cardiacă și o echipă operatorie cu experiență.

Management: măsuri generale

Tratamentul anginei pectorale presupune:

o evaluare atentă a extinderii și severității probabile a bolii arteriale

identificarea și controlul factorilor de risc precum fumatul, hipertensiunea și hiperlipidemia

utilizarea măsurilor de control al simptomelor

identificarea pacienților cu risc ridicat pentru tratament pentru îmbunătățirea speranței de viață.

Numai simptomele sunt un ghid slab pentru extinderea bolii coronariene. Testarea de stres este, prin urmare, recomandabilă la toți pacienții care sunt potențiali candidați pentru revascularizare. Un algoritm pentru investigarea și tratamentul pacienților cu angină stabilă este prezentat în Figura 18.66.

Managementul ar trebui să înceapă cu o explicație atentă a problemei și o discuție despre stilul de viață potențial și intervențiile medicale care pot ameliora simptomele și pot îmbunătăți prognosticul (Caseta 18.53). Anxietatea și concepțiile greșite contribuie adesea la dizabilitate; de exemplu, unii pacienți evită toate formele de efort deoarece cred că fiecare atac de angină este un „mini atac de cord” care are ca rezultat leziuni permanente. Gestionarea eficientă a acestor factori psihologici poate face o diferență enormă pentru calitatea vieții pacientului.

Terapia antiplachetare

Aspirina în doză mică (75 mg) reduce riscul de evenimente adverse, cum ar fi IM și trebuie prescrisă la toți pacienții cu boală coronariană pe termen nelimitat (vezi Caseta 18.48). Clopidogrelul (75 mg pe zi) este un agent antiagregant la fel de eficient care poate fi prescris dacă aspirina provoacă dispepsie supărătoare sau alte efecte secundare.

18.53 Sfaturi pentru pacienții cu angină pectorală stabilă

Nu fumați

Țintește-te la greutatea corporală ideală

Faceți exerciții fizice regulate (exercițiu până la, dar nu mai departe, punctul de disconfort toracic este benefic și poate promova vasele colaterale)

Evitați efortul neobișnuit sever și exercițiile viguroase după o masă grea sau pe vreme foarte rece

Luați nitrat sublingual înainte de a efectua un efort care poate induce angină

Fig. 18.66 O schemă pentru investigarea și tratamentul anginei stabile la efort. Alegerea intervenției coronariene percutanate (PCI) sau a bypass-ului coronarian (CABG) depinde de alegerea pacientului, de anatomia arterei coronare și de amploarea bolii coronariene. În general, boala tulpina principală stângă și a arterei coronariene cu trei vase ar trebui tratate prin chirurgie CABG.

Tratament medicamentos anti-anginos

Cinci grupe de medicamente sunt utilizate pentru a ajuta la ameliorarea sau prevenirea simptomelor anginei: nitrați, P-blocante, antagoniști de calciu, activatori ai canalelor de potasiu și un antagonist al canalului If.

Nitrați

Aceste medicamente acționează direct asupra mușchilor netezi vasculari pentru a produce dilatații venoase și arteriolare. Efectele lor benefice se datorează unei reduceri a necesarului miocardic de oxigen (preîncărcare și postîncărcare mai scăzute) și creșterii aportului miocardic de oxigen (vasodilatație coronariană). Trinitratul de gliceril sublingual (GTN), administrat dintr-un aerosol în doză măsurată (400 pg per pulverizare) sau sub formă de tabletă (300 sau 500 pg), va ameliora un atac de angină în 2-3 minute. Efectele secundare includ cefalee, hipotensiune arterială simptomatică și, rareori, sincopă.

18.54 Durata de acţiune a unor preparate cu azotat

Pacienții trebuie încurajați să utilizeze medicamentul în mod profilactic înainte de a face exerciții care pot provoca simptome. GTN sublingual are o durată scurtă de acțiune (caseta 18.54); cu toate acestea, o varietate de preparate alternative cu nitrați pot oferi un efect terapeutic mai prelungit. GTN poate fi administrat transcutanat sub formă de plasture (5-10 mg pe zi) sau sub formă de comprimat bucal cu eliberare lentă (1-5 mg de 4 ori pe zi). GTN suferă un metabolism extins de primă trecere în ficat și este ineficient atunci când este înghițit. Alți nitrați, cum ar fi dinitratul de izosorbid (10-20 mg de 3 ori pe zi) și mononitratul de izosorbid (20-60 mg o dată sau de două ori pe zi), pot fi administrați pe cale orală. Cefaleea este frecventă, dar tinde să se diminueze dacă pacientul perseverează cu tratamentul. Terapia continuă cu nitrați poate provoca toleranță farmacologică. Acest lucru poate fi evitat printr-o perioadă de 6-8 ore fără nitrați, cel mai bine realizat noaptea când pacientul este inactiv. Dacă angina nocturnă este un simptom predominant, nitrații cu acțiune prelungită pot fi administrați la sfârșitul zilei.

Beta-blocante

Acestea scad cererea miocardică de oxigen prin reducerea frecvenței cardiace, a TA și a contractilității miocardice, dar pot provoca bronhospasm la pacienții cu astm bronșic. Proprietățile și efectele secundare ale P-blocantelor sunt discutate la pagina 599.

În teorie, P-blocantele neselective pot agrava vasospasmul coronarian prin blocarea receptorilor p2-adrenergici din artera coronară și astfel se utilizează un preparat cardioselectiv o dată pe zi (de exemplu metoprolol cu eliberare lentă 50-200 mg pe zi, bisoprolol 5-15 mg pe zi). Beta-blocantele nu trebuie retrase brusc, deoarece efectele de rebound pot precipita aritmii periculoase, agravarea anginei pectorale sau IM: sindromul de sevraj al blocantilor P.

Antagoniști ai canalelor de calciu

Aceste medicamente inhibă curentul lent spre interior cauzat de intrarea calciului extracelular prin membrana celulară a celulelor excitabile, în special a mușchiului neted cardiac și arteriolar, și scad cererea miocardică de oxigen prin reducerea TA și a contractilității miocardice.

Antagoniștii dihidropiridinici ai calciului, cum ar fi nifedipina și nicardipina, provoacă adesea o tahicardie reflexă. Acest lucru poate fi contraproductiv și cel mai bine este să le utilizați în combinație cu un P-blocant. În contrast, verapamilul și diltiazemul sunt potrivite în special pentru pacienții care nu primesc un P-blocant (de exemplu cei cu obstrucție a căilor respiratorii), deoarece încetinesc declanșarea nodului SA, inhibă conducerea prin nodul AV și

tind să provoace bradicardie. Antagoniştii canalelor de calciu reduc contractilitatea miocardică şi pot agrava sau precipita insuficienţa cardiacă. Alte efecte nedorite includ edem periferic, înroșirea feței, cefaleea și amețelile (caseta 18.55).

Activatori ai canalelor de potasiu

Acestea au proprietăți de dilatare arterială și venoasă, dar nu prezintă toleranța observată la nitrați. Nicorandil (10-30 mg de două ori pe zi oral) este singurul medicament din această clasă disponibil în prezent pentru uz clinic.

Dacă antagonist al canalului

Ivabradina este primul medicament din această clasă. Induce bradicardie prin modularea canalelor ionice în nodul sinusal. Spre deosebire de blocantele Ş și antagoniștii de calciu limitatori de viteză, nu are alte efecte cardiovasculare. Se pare că este sigur de utilizat la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Deși fiecare dintre aceste medicamente anti-anginoase este superior placebo în ameliorarea simptomelor de angină, există puține dovezi că un grup este mai eficient decât altul. Este convențional să se înceapă terapia cu aspirină în doză mică, o statină, GTN sublingual și un blocant Ş și apoi se adaugă un antagonist al canalelor de calciu sau un nitrat cu acțiune prelungită, dacă este necesar. Scopul este controlul anginei pectorale cu efecte secundare minime și cel mai simplu regim de medicamente posibil. Există puține dovezi că prescrierea mai multor medicamente anti-anginoase este benefică, iar revascularizarea ar trebui luată în considerare dacă o combinație adecvată de două sau mai multe medicamente nu reușește să obțină un răspuns simptomatic acceptabil.

Tratament invaziv

Intervenție coronariană percutanată

Intervenția coronariană percutanată (PCI) se efectuează prin trecerea unui fir ghidaj fin peste o stenoză coronariană sub control radiografic și folosindu-l pentru a poziționa un

balon, care este apoi umflat pentru a dilata stenoza (Fig. 18.67). Un stent coronarian este o bucată de „schelă” metalică acoperită care poate fi desfășurată pe un balon și utilizată pentru a maximiza și a menține dilatația unui vas stenozat. Utilizarea de rutină a stenturilor în vasele adecvate reduce

Angioplastia si stenturile intracoronare in tuM .

angină pectorală

„În comparație cu angioplastia cu balon simplu, stenturile intracoronariane oferă rezultate clinice și angiografice acute și pe termen lung superioare, cu rate mai scăzute de restenoză (de exemplu, 17% vs 40%) și angină recurentă (13% vs 30%). Ratele de re-stenoză sunt reduse și mai mult (< 10%) cu stenturile care eliberează medicament.'

• Stettler C, et al. BMJ 2008; 337:a1331.

Pentru mai multe informații: http://guidance.nice.org.uk/TA152

atât complicațiile acute, cât și incidența restenozei importante din punct de vedere clinic (Caseta 18.56 și Fig. 18.76, p. 595).

PCI oferă un tratament simptomatic eficient, dar lipsesc dovezi definitive că îmbunătățește supraviețuirea la pacienții cu angină cronică stabilă. Este utilizat în principal în bolile cu un singur sau două vase. Stenozele din grefele bypass pot fi dilatate, la fel ca și cele din arterele coronare native. Tehnica este adesea folosită pentru a oferi terapie paliativă pacienților cu angină recurentă după CABG. Chirurgia coronariană este de obicei opțiunea preferată la pacienții cu boală a tulpinii principale cu trei vase sau stânga, deși studii recente au demonstrat că PCI este fezabilă și la astfel de pacienți.

Principalele complicații acute ale PCI sunt ocluzia vasului țintă sau a unei ramuri laterale de către un tromb sau un lambou lax al intimei (disecția arterei coronare) și leziunile miocardice consecvente. Acest lucru apare în aproximativ 2-5% din proceduri și poate fi adesea corectat prin desfășurarea unui stent; totuși, uneori este necesară CABG de urgență. Apare leziuni miocardice minore, după cum este indicată de creșterea markerilor intracelulari sensibili (troponine, p. 535).

Intervenția coronariană percutanată vs terapia medicală în angina pectorală stabilă

„PCI este mai eficientă decât terapia medicală în atenuarea anginei pectorale și în îmbunătățirea toleranței la efort, dar nu reduce mortalitatea. Ea poartă riscuri de infarct miocardic legat de procedură, CABG de urgență și proceduri repetate pentru re-stenoză.

• Weintraub WS, et al. N Engl J Med 2008; 359(7):677-687.

Pentru mai multe informații: www.nice.org.uk/CG126

în până la 10% din cazuri. Principala complicație pe termen lung a PCI este restenoza (caseta 18.57), în până la o treime din cazuri. Acest lucru se datorează unei combinații de recul elastic și proliferarea mușchilor netezi (hiperplazie neo-intimală) și tinde să apară în decurs de 3 luni. Stentarea reduce substanțial riscul de restenoză, probabil pentru că permite operatorului să obțină o dilatare mai completă în primul rând. Stenturile cu eluție medicamentoasă reduc acest risc și mai mult, permițând unui medicament antiproliferativ, de exemplu sirolimus sau paclitaxel, să elueze lent din înveliș și să prevină hiperplazia neo-intimală și re-stenoza în stent. Există un risc crescut de tromboză tardivă a stentului cu stenturi cu eliberare de medicament, deși riscul absolut este mic (< 0,5%). Angina pectorală recurentă (care afectează până la 15-20% dintre pacienții cărora li se administrează un stent intracoronar la 6 luni) poate necesita ICP suplimentară sau by-pass.

Riscul de complicații și succesul probabil al procedurii sunt strâns legate de morfologia stenozelor, de experiența operatorului și de prezența unor comorbidități importante, de exemplu diabet, boala arterială periferică. Un rezultat bun este mai puțin probabil dacă leziunea țintă este complexă, lungă, excentrică sau calcifiată, se află pe o curbă sau într-un vas sinuos, implică o ramură sau conține tromb acut.

În combinație cu aspirină și heparină, terapia adjuvantă cu inhibitori trombocitari puternici, cum ar fi clopidogrel sau antagoniști ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa, îmbunătățește rezultatul PCI, cu rate mai scăzute de deces și IM pe termen scurt și lung.

Grefa de bypass coronarian

Arterele mamare interne, arterele radiale sau segmentele inversate ale venei safene proprii ale pacientului pot fi folosite pentru a ocoli stenozele arterei coronare (Fig. 18.68). Aceasta implică de obicei o intervenție chirurgicală majoră sub bypass cardiopulmonar, dar, în unele cazuri, grefele pot fi aplicate pe inima care bate: operație „off-pump”. Mortalitatea operatorie este de aproximativ 1,5%, dar riscurile sunt mai mari la pacienții vârstnici, cei cu funcție slabă a ventriculului stâng și cei cu comorbiditate semnificativă, cum ar fi insuficiența renală.

Aproximativ 90% dintre pacienți nu suferă de angină la 1 an după operația CABG, dar mai puțin de 60% dintre pacienți sunt asimptomatici după 5 sau mai mulți ani. Angina postoperatorie precoce se datorează, de obicei, eșecului grefei care decurge din probleme tehnice în timpul operației sau „scăderii” slabe din cauza bolii la nivelul vaselor coronare native distale. Recidiva tardivă a anginei se poate datora bolii progresive a arterelor coronare native sau degenerescenței grefei. Mai puțin de 50% din grefele venoase sunt

patentate la 10 ani după operație. Cu toate acestea, grefele arteriale au o rată de permeabilitate pe termen lung mult mai bună, cu mai mult de 80% din grefele de arteră mamară internă brevetate la

Arteră blocată

Grefă by-pass de venă safenă

Fig. 18.68 Chirurgie de bypass coronarian. [A] Arterele îngustate sau stenozate sunt ocolite folosind grefe de venă safenă conectate la aortă: sau prin utilizarea arterei mamare interne. [B[Reconstrucția tridimensională a CT multidetector al inimii. Imaginea prezintă grefele de venă safenă patentată (SVG) la artera coronară dreaptă (RCA), ramura marginală obtuză (OM) și ramura diagonală (LADD) și grefa de arteră mamară internă stângă (LIMA) la artera coronară descendentă anterioară stângă (LAD).

10 ani. Acest lucru i-a determinat pe mulți chirurgi să ia în considerare revascularizarea arterială totală în timpul intervenției chirurgicale CABG. Aspirina (75-150 mg pe zi) și clopidogrelul (75 mg pe zi) îmbunătățesc permeabilitatea grefei și una sau alta ar trebui prescrisă la nesfârșit, dacă este bine tolerată. Terapia intensivă hipolipemiantă încetinește progresia bolii în arterele coronare native și în grefele de bypass și reduce evenimentele cardiovasculare clinice. Există un exces substanțial de morbiditate și mortalitate cardiovasculară la pacienții care continuă să fumeze după grefarea by-pass. Fumatorii persistenti au de doua ori mai multe sanse sa moara in cei 10 ani de la urma interventiei chirurgicale decat cei care renunta la operatie.

CABG îmbunătățește supraviețuirea la pacienții simptomatici cu stenoză a tulpinii principale stângi sau boală coronariană cu trei vase (adică care implică LAD, CX și arterele coronare drepte, Caseta 18.58) sau boală cu două vase care implică

CDM 18.58 Bypass coronarian pt

CDIVI angina pectorală stabilă

„CABG este superior tratamentului medical timp de cel puțin 10 ani după operație în ceea ce privește supraviețuirea. Cel mai mare beneficiu apare la cei cu o stenoză semnificativă în artera coronară principală stângă sau la cei cu boală a trei vase și afectarea funcției ventriculare.

Yusuf S, și colab. Lancet 1994; 344:563-570.

Davies RF, et al. Tiraj 1997; 95:2037-2043.

Pentru mai multe informații: odf www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/96/index.html

18.59 Comparația PCI și CABG

Comparație între intervențiile chirurgicale PCI și CABG în angina pectorală stabilă

„Evaluările sistematice și meta-analizele au găsit rate similare de deces și IM și o calitate similară a vieții. PCI este asociată cu o nevoie mai mare de repetare a procedurilor, deși aceasta a fost redusă la jumătate prin introducerea implantării de stenturi intracoronariane. Pentru pacienții cu boală multi-vas sau diabet, CABG pare să confere rate de supraviețuire mai bune la 4-5 ani.

• Serruys PW, et al. N Engl J Med 2009; 360:961-972.

Pentru mai multe informații: www.nice.org.uk/CG126

artera coronară LAD proximală. Îmbunătățirea supraviețuirii este cea mai marcată la cei cu funcție ventriculară stângă afectată sau cu teste de stres pozitive înainte de operație și la cei care au suferit grefare a arterei mamare interne stângi.

Complicațiile neurologice sunt frecvente, cu un risc de 1-5% de accident vascular cerebral perioperator. Între 30% și 80% dintre pacienți dezvoltă tulburări cognitive pe termen scurt, care se rezolvă de obicei în 6 luni. Există, de asemenea, rapoarte de declin cognitiv pe termen lung care poate fi evident la mai mult de 30% dintre pacienți la 5 ani. PCI și CABG sunt comparate în casetele 18.59 și 18.60.

Prognoză

Simptomele sunt un ghid slab pentru prognostic; cu toate acestea, mortalitatea la 5 ani a pacienților cu angină severă (clasa NYHA III sau IV, p. 539) este aproape dublă față de pacienții cu simptome ușoare. Testele de efort și alte forme de testare la stres sunt predictori mult mai puternici ai mortalității; de exemplu, într-un studiu, mortalitatea pe 4 ani a pacienților cu angină pectorală stabilă și test de efort negativ a fost de 1%, comparativ cu mai mult de 20% la cei cu un test puternic pozitiv.

În general, prognosticul bolii coronariene este legat de numărul de vase bolnave și de gradul de disfuncție a ventriculului stâng. Un pacient cu boală a unui singur vas și funcție ventriculară stângă bună are o perspectivă excelentă (supraviețuire la 5 ani > 90%), în timp ce un pacient cu disfuncție ventriculară stângă severă și boală extinsă a trei vase are un prognostic prost (supraviețuire la 5 ani < 30%) fără revascularizare. Îmbunătățirea simptomatică spontană datorită dezvoltării vaselor colaterale este frecventă.

Angina pectorală cu artere coronare normale

Aproximativ 10% dintre pacienții care raportează angină stabilă la efort vor avea artere coronare normale din punct de vedere angiografic. Mulți dintre acești pacienți sunt femei și mecanismul simptomelor lor este adesea dificil de stabilit. Este important să revizuiți diagnosticul inițial și să explorați alte cauze potențiale.

Spasm coronarian

Vasospasmul în arterele coronare poate coexista cu ateromul, în special în angina instabilă (vezi mai jos); în mai puțin de 1% din cazuri, vasospasmul poate apărea fără aterom detectabil angiografic. Aceasta este uneori cunoscută ca variantă de angină și poate fi însoțită de supradenivelare spontană și tranzitorie a ST pe ECG (angina Prinzmetal). Antagoniştii canalelor de calciu, nitraţii şi alte vasodilatatoare coronariene sunt cei mai utili agenţi terapeutici, dar pot fi ineficienţi.

Sindromul X

Constelația de angină tipică la efort, dovezi obiective ale ischemiei miocardice la testele de stres și artere coronare normale din punct de vedere angiografic este uneori cunoscută sub numele de sindrom X. Această tulburare este puțin înțeleasă, dar are un prognostic bun și poate răspunde la tratamentul cu terapie antianginoasă.

Sindromul coronarian acut

Sindromul coronarian acut este un termen care cuprinde atât angina pectorală instabilă, cât și infarctul miocardic (IM). Se caracterizează prin angină pectorală cu debut nou sau cu agravare rapidă (angina crescendo), angină la efort minim sau angină în repaus în absența leziunilor miocardice. În schimb, IM apare atunci când simptomele apar în repaus și există dovezi de necroză miocardică, așa cum este demonstrat de o creștere a troponinei cardiace sau a izoenzimei creatin kinazei-MB (caseta 18.61).

Un sindrom coronarian acut se poate prezenta ca un fenomen nou sau pe fondul anginei cronice stabile. Leziunea vinovată este de obicei un complex

Definiția universală a infarctului miocardic

Criterii pentru infarctul miocardic acut

Termenul de infarct miocardic acut (IM) trebuie utilizat atunci când există dovezi de necroză miocardică într-un cadru clinic compatibil cu ischemia miocardică acută. În aceste condiții, oricare dintre următoarele criterii îndeplinește diagnosticul de IM:

Detectarea unei creșteri și/sau scăderi a valorilor biomarkerului cardiac (de preferință troponina cardiacă (cTn)), cu cel puțin o valoare peste limita superioară de referință (URL) a centilului 99 și cu cel puțin unul dintre următoarele:

Simptomele ischemiei

Modificări noi sau presupuse noi semnificative ale undei ST segment-T (ST-T) sau nou bloc de ramură stângă (LBBB)

Dezvoltarea undelor Q patologice în ECG

Dovezi imagistice ale unei noi pierderi a miocardului viabil sau ale unei noi anomalii regionale de mișcare a peretelui

Identificarea unui tromb intracoronar prin angiografie sau post-mortem

Moarte cardiacă cu simptome care sugerează ischemie miocardică și presupuse noi modificări ischemice ECG sau noi LBBB, dar decesul a survenit înainte de obținerea biomarkerilor cardiaci sau înainte ca valorile biomarkerului cardiac să fie crescute

IM legat de intervenția coronariană percutanată (PCI) este definit în mod arbitrar prin creșterea valorilor cTn (> 5 x 99-lea URL) la pacienții cu valori inițiale normale (< 99-lea URL) sau o creștere a valorilor cTn > 20% dacă valorile inițiale sunt crescute și sunt stabile sau în scădere. În plus, sunt necesare fie (i) simptome care sugerează ischemie miocardică, fie (ii) noi modificări ischemice ECG, fie (iii) constatări angiografice în concordanță cu o complicație procedurală, fie (iv) demonstrarea imagistică a unei noi pierderi a miocardului viabil sau a unei noi anomalii regionale de mișcare a peretelui.

Tromboza stent asociată cu IM atunci când este detectată prin angiografie coronariană sau post-mortem în contextul ischemiei miocardice și cu o creștere și/sau scădere a valorilor biomarkerilor cardiaci cu cel puțin o valoare peste URL-ul centilului 99

IM legat de bypass coronarian (CABG) este definit în mod arbitrar prin creșterea valorilor biomarkerilor cardiaci (> 10 x 99-lea URL) la pacienții cu valori inițiale normale ale cTn (< 99-lea URL). În plus, fie (i) noi unde Q patologice sau noi LBBB, fie (ii) noua grefă documentată angiografică sau o nouă ocluzie a arterei coronare native, fie (iii) dovezi imagistice ale unei noi pierderi de miocard viabil sau ale unei noi anomalii de mișcare a peretelui regional.

Criterii pentru infarct miocardic anterior

Oricare dintre următoarele criterii îndeplinește diagnosticul pentru IM anterior:

Unde Q patologice cu sau fără simptome în absența cauzelor non-ischemice

Dovezi imagistice ale unei regiuni de pierdere a miocardului viabil care se subțiază și nu se contractă, în absența unei cauze non-ischemice

Constatări patologice ale unui IM anterior

Adaptat de la Thygesen K, et al. Eur Heart J 2012;33:2251-2267.

placă ateromatoasă ulcerată sau fisurată cu tromb aderent bogat în trombocite și spasm local al arterei coronare (vezi Fig. 18.61, p. 580). Acesta este un proces dinamic prin care

gradul de obstrucție poate fie să crească, ducând la ocluzia completă a vasului, fie să regreseze din cauza efectelor dezagregării trombocitelor și ale efectelor endogene.

Fig. 18.69 Cursul în timp al MI. Proporția relativă de țesut ischemic, infarctat și infarct se modifică lent pe o perioadă de 12 ore. În stadiile incipiente ale IM, o proporție semnificativă a miocardului în pericol este potențial salvabilă.

fibrinoliza. În infarctul miocardic acut, trombul ocluziv este aproape întotdeauna prezent la locul de ruptură sau eroziune a unei plăci ateromatoase. Trombul poate suferi liză spontană în cursul următoarelor zile, deși, până în acest moment, s-a produs leziuni miocardice ireversibile. Fără tratament, artera legată de infarct rămâne permanent oclusă la 20-30% dintre pacienți. Procesul de infarct progresează în câteva ore (Fig. 18.69) și majoritatea pacienților se prezintă atunci când este încă posibil să se salveze miocardul și să îmbunătățească rezultatul.

Caracteristici clinice

Durerea este simptomul cardinal al unui sindrom coronarian acut, dar lipsa de aer, vărsăturile și colapsul sunt caracteristici comune (Caseta 18.62). Durerea apare în aceleași locuri ca și angina, dar este de obicei mai severă și durează mai mult; este adesea descrisă ca o apăsare, greutate sau constricție în piept. În infarctul miocardic acut, durerea poate fi chinuitoare, iar expresia și paloarea pacientului pot transmite în mod viu gravitatea situației.

Majoritatea pacienților sunt fără suflare și, la unii, acesta este singurul simptom. Într-adevăr, MI poate trece nerecunoscut. IM nedureros sau „silențios” este deosebit de frecvent la pacienții în vârstă sau la cei cu diabet zaharat. Dacă sincopă

Caracteristicile clinice ale coronarienilor acute

| sindroame

Simptome

Dureri cardiace prelungite: piept, gât, brațe, epigastru sau spate

Anxietate și teamă de moarte iminentă

Greață și vărsături

Dificultăți de respirație

Colaps/sincopă

Semne fizice

Semne de activare simpatică: paloare, transpirație, tahicardie

Semne de activare vagală: vărsături, bradicardie

Semne de afectare a funcției miocardice

Hipotensiune, oligurie, periferii reci

Presiune îngustă a pulsului

JVP crescut

Al treilea zgomot cardiac

Primul sunet liniștit al inimii

Impulsul apical difuz

Crepitații pulmonare

Semne de afectare a țesuturilor: febră

Semne de complicații: de exemplu insuficiență mitrală, pericardită

apare, de obicei se datorează unei aritmii sau hipotensiunii arteriale profunde. Vărsăturile și bradicardia sinusală se datorează adesea stimulării vagale și sunt deosebit de frecvente la pacienții cu IM inferior. Greața și vărsăturile pot fi, de asemenea, cauzate sau agravate de opiaceele administrate pentru ameliorarea durerii. Uneori, infarctul apare în absența semnelor fizice.

Moartea subită, prin fibrilație ventriculară sau asistolă, poate apărea imediat și adesea în prima oră. Dacă pacientul supraviețuiește acestei etape critice, riscul de apariție a aritmiilor periculoase rămâne, dar scade pe măsură ce trece fiecare oră. Este esențial ca pacienții să știe să nu întârzie apelarea la ajutor dacă apar simptome. Dezvoltarea insuficienței cardiace reflectă amploarea ischemiei miocardice și este cauza majoră de deces la cei care supraviețuiesc în primele ore.

Diagnostic și stratificarea riscului

Diagnosticul diferențial este larg şi include majoritatea cauzelor de durere sau colaps toracic central (pag. 540 şi 554). Evaluarea durerii toracice acute depinde în mare măsură de o analiză a caracterului durerii și a caracteristicilor sale asociate, de evaluarea ECG și de măsurători în serie ale markerilor biochimici ai afectării cardiace, cum ar fi troponina I și T. ECG cu 12 derivații este obligatoriu și definește triajul inițial, managementul și tratamentul (vezi Fig. 18.19, p. 542). Pacienții cu supradenivelare a segmentului ST sau bloc nou de ramură necesită terapie de reperfuzie de urgență (vezi mai jos). La pacienții cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST, ECG poate prezenta modificări tranzitorii sau persistente ale undei ST-T, inclusiv deprimarea ST și inversarea undei T.

Aproximativ 12% dintre pacienți vor muri în decurs de 1 lună și o cincime în decurs de 6 luni de la evenimentul index. Markerii de risc care indică un prognostic advers includ ischemia recurentă, modificări ECG extinse în repaus sau în timpul durerii, eliberarea de markeri biochimici (creatin kinază sau troponină), aritmii, ischemie recurentă și complicații hemodinamice (de exemplu hipotensiune arterială, regurgitare mitrală) în timpul episoadelor de ischemie. Stratificarea riscului este importantă deoarece ghidează utilizarea unui tratament farmacologic și intervențional mai complex (Figurile 18.70 și 18.19 (p. 542)).

1. Găsiți puncte pentru fiecare factor predictiv

2. Suma punctele pentru toți factorii predictivi

3. Căutați riscul corespunzător punctelor totale

Exemple

Un pacient are Killip clasa II, PAS de 99 mmHg, frecvență cardiacă de 100 bătăi/min, are 65 de ani, are un nivel al creatininei serice de 76 rtmol/L, nu a avut stop cardiac la internare, dar a avut deviație de segment ST și valori crescute ale enzimelor. Scorul său ar fi: 20 + 53 + 15 + 58 + 7 + 0 + 28 + 14 = 195. Acest lucru oferă un risc de aproximativ 16% de a avea un deces în spital.

În mod similar, un pacient cu Killip clasa I, PAS de 80 mmHg, frecvență cardiacă de 60 bătăi/min, care are 55 de ani, are un nivel al creatininei serice de 30 rtmol/L, și niciun factor de risc nu ar avea următorul scor: 0 + 58 + 3 + 41 + 1 = 103. Aceasta dă un risc de deces de 0,9% în spital.

Fig. 18.70 Stratificarea riscului în sindromul coronarian acut: scorul GRACE. Clasa Killip se referă la o clasificare a severității insuficienței cardiace pe baza semnelor clinice ușor de obținut. Principalele caracteristici clinice sunt următoarele: clasa I = fără insuficiență cardiacă; clasa II = trosnituri audibile la jumătatea pieptului; clasa III = trosnituri auzite în toate câmpurile pulmonare; clasa a IV-a = șoc cardiogen (TAS = tensiunea arterială sistolică). Din SEMNUL 93 - vezi p. 641.

Investigatii

Electrocardiografie

ECG este esențial pentru confirmarea diagnosticului, dar poate fi dificil de interpretat dacă există bloc de ramură sau IM anterior. ECG inițial poate fi normal sau nediagnostic în o treime din cazuri. ECG-urile repetate sunt importante, mai ales acolo unde diagnosticul este incert sau pacientul are simptome recurente sau persistente.

Cea mai precoce modificare ECG este de obicei deviația segmentului ST. La ocluzia proximală a unei artere coronare majore, se observă inițial supradenivelarea segmentului ST (sau nou bloc de ramură a fasciculului), cu scăderea ulterioară a mărimii undei R și, în infarctul transmural (de grosime totală), dezvoltarea unei unde Q. Ulterior, unda T devine inversată din cauza unei modificări a repolarizării ventriculare; această modificare persistă după ce segmentul ST a revenit la normal. Aceste caracteristici secvențiale (Fig. 18.71) sunt suficient de sigure pentru a putea fi dedusă vârsta aproximativă a infarctului.

În sindromul coronarian acut fără supradenivelare a segmentului ST, există o ocluzie parțială a unui vas major sau o ocluzie completă a unui vas minor, determinând angină instabilă sau IM cu grosime parțială (subendocardică). Acest lucru este de obicei asociat cu deprimarea segmentului ST și modificări ale undei T. În prezența infarctului, acesta poate fi însoțit de o anumită pierdere a undelor R în absența undelor Q (Fig. 18.72).

Modificările ECG sunt cel mai bine observate în derivațiile care „față” cu zona ischemică sau infarctată. Când a existat un infarct anteroseptal, anomaliile se găsesc la una sau mai multe derivații de la V1 la V4, în timp ce infarctul anterolateral produce modificări de la V4 la V6, în aVL și în derivația I. Infarctul inferior se arată cel mai bine în derivațiile II, III și aVF, în timp ce, în același timp, derivațiile I, aVL și depresia anterioară a pieptului pot prezenta depresie ST. 18,73-18,74). Infarctul posteriorului

Un complex ECG normal. B] supradenivelare acută de ST („curentul leziunii”). C] Pierderea progresivă a undei R, unde Q în curs de dezvoltare, rezoluția elevației ST și inversarea undei T terminale.]D] Unda Q profundă și inversarea undei T.]E] Model de infarct vechi sau stabilit; unda Q tinde să persistă, dar modificările undei T devin mai puțin marcate. Rata evoluției este foarte variabilă dar, în general, stadiul B apare în câteva minute, stadiul C în câteva ore, stadiul D în câteva zile și stadiul E după câteva săptămâni sau luni. Acest lucru ar trebui comparat cu ECG-urile cu 12 derivații din figurile 18.72-18.74.

III aVF V3 V6

Fig. 18.73 MI anterior transmural acut. Acest ECG a fost înregistrat de la un pacient care a dezvoltat durere toracică severă cu 6 ore mai devreme. Există supradenivelare ST în derivațiile I, aVL, V2, V3, V4, V5 și V6 și există unde Q în derivațiile V3, V4 și V5. Infarctele anterioare cu modificări proeminente în derivațiile V2, V3 și V4 sunt uneori numite infarcte „anteroseptale”, spre deosebire de infarctele anterolaterale, în care modificările ECG se găsesc predominant în V4, V5 și V6.

peretele VS nu provoacă supradenivelare ST sau unde Q în derivațiile standard, dar poate fi diagnosticat prin prezența modificărilor reciproce (depresiune ST și undă R înaltă în derivațiile V1-V4). Unele infarcte (mai ales inferioare) implică și VD. Acest lucru poate fi identificat prin înregistrarea din derivații suplimentare plasate peste precordiul drept.

Biomarkeri cardiaci plasmatici

În angina instabilă, nu există o creștere detectabilă a biomarkerilor sau enzimelor cardiace, iar diagnosticul inițial se face doar din istoricul clinic și ECG. În schimb, MI provoacă o creștere a concentrației plasmatice a enzimelor și proteinelor care sunt concentrate în mod normal în celulele cardiace. Acești markeri biochimici sunt creatinkinaza (CK), o izoformă mai sensibilă și cardio-specifică a acestei enzime (CK-MB) și proteinele cardio-specifice, troponinele T și I (p. 535). Estimările de internare și seriale (de obicei zilnice) sunt utile, deoarece modificarea concentrațiilor plasmatice ale acestor markeri confirmă diagnosticul de IM (Fig. 18.75 și Caseta 18.61).

CK începe să crească la 4-6 ore, atinge vârfuri la aproximativ 12 ore și scade la normal în 48-72 de ore. CK este prezentă și în mușchiul scheletic, iar o creștere modestă a CK (dar nu CK-

MB) se poate datora uneori unei injecții intramusculare, exercițiilor fizice intense sau, în special la persoanele în vârstă, unei căderi. Defibrilația provoacă eliberare semnificativă de CK, dar nu și de CK-MB sau troponine. Cei mai sensibili markeri ai afectarii celulelor miocardice sunt troponinele cardiace T si I, care sunt eliberate in 4-6 ore si raman crescute pana la 2 saptamani.

La câteva ore după ocluzia coronariană

Fig. 18.75 Modificări ale concentrațiilor plasmatice ale biomarkerilor cardiaci după IM. Creatin kinaza (CK) și troponina I (Tn I) sunt primele care cresc, urmate de aspartat aminotransferaza (AST) și apoi de lactat (hidroxibutirat) dehidrogenaza (LDH). La pacienții tratați cu terapie de reperfuzie, apare o creștere rapidă a creatinkinazei plasmatice (curba CK (R)), datorită efectului de washout.

Alte analize de sânge

O leucocitoză este obișnuită, atingând un vârf în prima zi. Viteza de sedimentare a eritrocitelor (ESR) și proteina C reactivă (CRP) sunt, de asemenea, crescute.

Radiografia toracică

Aceasta poate demonstra edem pulmonar care nu este evident la examenul clinic (vezi Fig. 18.25, p. 550). Dimensiunea inimii este adesea normală, dar poate exista cardiomegalie din cauza leziunilor miocardice preexistente.

Ecocardiografie

Acest lucru este util pentru evaluarea funcției ventriculare și pentru detectarea complicațiilor importante, cum ar fi trombul mural, ruptura cardiacă, defectul septului ventricular, insuficiența mitrală și revărsatul pericardic.

Management imediat: primele 12 ore

Pacienții trebuie internați de urgență în spital, deoarece există un risc semnificativ de deces sau de ischemie miocardică recurentă în faza instabilă precoce, iar terapia medicală adecvată poate reduce incidența acestora cu cel puțin 60%. Elementele esențiale ale managementului imediat în spital al sindromului coronarian acut sunt prezentate în Figura 18.19 (p. 542).

Pacienții sunt de obicei gestionați într-o unitate cardiacă dedicată, unde pot fi concentrate expertiza necesară, facilitățile de monitorizare și resuscitare. Daca nu apar complicatii, pacientul poate fi mobilizat din a doua zi si externat dupa 3-5 zile.

Analgezie

Analgezia adecvată este esențială, nu numai pentru a ameliora suferința, ci și pentru a reduce impulsul adrenergic și, prin urmare, pentru a reduce rezistența vasculară, TA, dimensiunea infarctului și susceptibilitatea la aritmii ventriculare. Trebuie administrate

intravenos opiacee (inițial, morfină sulfat 5-10 mg sau diamorfină 2,5-5 mg) și antiemetice (inițial, metoclopramidă 10 mg) și titrate prin administrarea de alicote mici repetate până când pacientul se simte confortabil. Injecțiile intramusculare trebuie evitate deoarece efectul clinic poate fi întârziat de mușchiul scheletic slab

perfuzie și se poate forma un hematom dureros în urma terapiei trombolitice sau antitrombotice.

Terapia antitrombotică

Terapia antiplachetare

La pacienții cu sindrom coronarian acut, administrarea orală a 75-325 mg aspirină pe zi îmbunătățește supraviețuirea, cu o reducere a riscului relativ de mortalitate cu 25%. Primul comprimat (300 mg) trebuie administrat oral în primele 12 ore, iar terapia trebuie continuată pe termen nelimitat dacă nu există reacții adverse. În asociere cu aspirina, utilizarea precoce (în decurs de 12 ore) a clopidogrelului (600 mg, urmată de 150 mg pe zi timp de 1 săptămână și 75 mg pe zi după aceea) conferă o reducere suplimentară a evenimentelor ischemice (caseta 18.63). La pacienții cu sindrom coronarian acut, cu sau fără supradenivelare a segmentului ST, ticagrelor (180 mg, urmat de 90 mg de două ori pe zi) este mai eficient decât clopidogrelul în reducerea decesului vascular, a infarctului cerebral sau a accidentului vascular cerebral și a decesului de orice cauză, fără a afecta riscul general de sângerare majoră.

Antagoniştii receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa, cum ar fi tirofibanul şi abciximabul, blochează calea comună finală a agregării trombocitelor şi sunt inhibitori puternici ai formării trombului bogat în trombocite. Acestea sunt deosebit de benefice la pacienții cu sindroame coronariene acute cărora li se efectuează PCI (caseta 18.64), la cei cu ischemie recurentă și la cei cu risc deosebit de ridicat, cum ar fi pacienții cu diabet zaharat sau cu o concentrație crescută de troponină.

Anticoagulante

Anticoagularea reduce riscul de complicații tromboembolice și previne reinfarctul în absența terapiei de reperfuzie sau după tromboliza cu succes (Caseta 18.65). Anticoagularea poate fi realizată folosind

Agenți antiplachetari orali în sindroamele coronariene acute

„Aspirina singură (75-325 mg/zi) reduce riscul de deces, IM și accident vascular cerebral în sindroamele coronariene acute (NNTB = 20-25). Deși adăugarea de clopidogrel la aspirină

reduce evenimentele ischemice recurente, ticagrelor (90 mg de două ori pe zi) este mai eficient decât clopidogrelul și provoacă o reducere suplimentară a acestor evenimente (NNTb = 60), inclusiv mortalitatea de orice cauză (NNTB = 85).'

Colaborarea trialiştilor antitrombotici. BMJ 2002; 324:71-86.

Investigatorii studiului Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO). N Engl J Med 2009; 361:1045-1057.

Pentru mai multe informații: www.acc.org

Inhibitori intravenosi ai glicoproteinei IIb/IIIa „m în sindroamele coronariene acute

„La pacienții cu sindroame coronariene acute, tratamentul antiplachetar cu inhibitori IV a glicoproteinei IIb/IIIa reduce obiectivul combinat de deces sau IM. Cel mai mare beneficiu este observat în contextul intervenției coronariene percutanate, dar nu există dovezi convingătoare de beneficiu la pacienții care sunt tratați fără revascularizare (NNTB (deces sau IM la 30 de zile) = 100; NNTB (deces, IM sau revascularizare la 30 de zile) = 63).'

• Boersma E, et al. Lancet 2002; 359:189-198.

Pentru informații suplimentare:
www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/93/index.htmlcqu 18.65 Anticoagularea în COM coronariană acută.

sindroame

„Aspirina plus heparina cu greutate moleculară mică este mai eficientă decât aspirina singură în reducerea efectului combinat de deces, IM, angină refractară și nevoia urgentă de revascularizare. În comparație cu heparina cu greutate moleculară mică, pentazaharida, fondaparinux (2,5 mg SC), este asociată cu rate mai scăzute de sângerare și o supraviețuire generală mai bună.

Antman EM, şi colab. pentru investigatorii TIMI IIB (Tromboliza în infarctul miocardic) și ESSENCE (Eficacitatea și siguranța enoxaparinei subcutanate în evenimentele coronariene fără undă Q). Metaanaliză TIMI IIB-ESSENCE. Tiraj 1999; 100:1602-1608.

Elkelboom JW, şi colab. Lancet 2000; 355:1936-1942.

Yusuf S, și colab. N Engl J Med 2006; 354:1464-1476.

Pentru mai multe informații: www.acc.org

heparină nefracţionată, heparină fracţionată (cu greutate moleculară mică) sau o pentazaharidă. Studiile clinice comparative sugerează că pentazaharidele (fondaparinux subcutanat 2,5 mg pe zi) au cel mai bun profil de siguranță și eficacitate, heparina cu greutate moleculară mică (enoxaparină subcutanată 1 mg/kg de două ori pe zi) fiind o

alternativă rezonabilă. Anticoagularea trebuie continuată timp de 8 zile sau până la externarea din spital sau revascularizare coronariană.

O perioadă de tratament cu warfarină trebuie luată în considerare dacă există fibrilație atrială persistentă sau dovezi de infarct anterior extins sau dacă ecocardiografia arată tromb mural mobil, deoarece acești pacienți prezintă un risc crescut de tromboembolism sistemic.

Terapie anti-anginoasă

Trinitratul de gliceril sublingual (300-500 pg) este o măsură valoroasă de prim ajutor în angina instabilă sau amenințarea de infarct, iar nitrații intravenosi (trinitrat de gliceril 0,6-1,2 mg/h sau dinitrat de izosorbid 1-2 mg/h) sunt utili pentru tratamentul insuficienței ventriculare stângi recidivante sau persistente.

Ș-blocantele intravenoase (de exemplu atenolol 5-10 mg sau metoprolol 5-15 mg administrat în 5 minute) ameliorează durerea, reduc aritmiile și îmbunătățesc mortalitatea pe termen scurt la pacienții care se prezintă în decurs de 12 ore de la debutul simptomelor (vezi Fig. 18.19). Cu toate acestea, acestea trebuie evitate dacă există insuficiență cardiacă (edem pulmonar), hipotensiune arterială (TA sistolica < 105 mmHg) sau bradicardie (frecvență cardiacă < 65/min).

Un antagonist al canalelor de calciu dihidropiridină (de exemplu, nifedipină sau amlodipină) poate fi adăugat la blocantul Ș dacă există disconfort toracic persistent, dar poate provoca tahicardie dacă este utilizat singur. Datorită acțiunii lor limitatoare de frecvență, verapamilul și diltiazem sunt antagoniștii canalelor de calciu de alegere dacă un blocant Ș este contraindicat.

Terapia de reperfuzie

Sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

Terapia imediată de reperfuzie de urgență nu are beneficii demonstrabile la pacienții cu IM fără supradenivelare a segmentului ST, iar terapia trombolitică poate fi dăunătoare. Pacienții selectați cu risc mediu până la înalt beneficiază de angiografie coronariană în spital și revascularizare coronariană, dar aceasta nu trebuie să aibă loc în primele 12 ore.

• Incidență: boala coronariană crește și afectează femeile aproape la fel de des ca și bărbații.

Condiții comorbide: anemia și bolile tiroidiene sunt frecvente și pot agrava angina.

Stenoza aortică calcificată: frecventă și trebuie căutată la toate persoanele în vârstă cu angină.

Prezentări atipice: când apare ischemia miocardică, modificările legate de vârstă în complianța miocardică și relaxarea diastolică pot determina prezentarea să fie cu

simptome de insuficiență cardiacă, cum ar fi dificultăți de respirație, mai degrabă decât cu disconfort toracic.

Angioplastia și intervenția chirurgicală de bypass coronarian: asigură ameliorarea simptomatică, deși cu o morbiditate și mortalitate crescute legate de procedură. Rezultatul este determinat de numărul de vase bolnave, de severitatea disfuncției cardiace și de numărul de boli concomitente, cât și de vârsta însăși.

Sindrom coronarian acut cu supradenivelare a segmentului ST Terapia de reperfuzie imediată restabilește permeabilitatea arterei coronare, păstrează funcția ventriculară stângă și îmbunătățește supraviețuirea. Terapia de succes este asociată cu ameliorarea durerii, rezoluția supradenivelării ST acute și, uneori, aritmii tranzitorii (de exemplu, ritmul idioventricular).

Intervenția coronariană percutanată primară (ICP). Acesta este tratamentul de elecție pentru IM cu supradenivelarea segmentului ST (figurile 18.19 și 18.76). Rezultatele sunt cele mai bune atunci când este utilizat în combinație cu antagoniști ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa și implantarea de stent intracoronarian. În comparație cu terapia trombolitică, aceasta este asociată cu o reducere mai mare a riscului de deces, infarct miocardic recurent sau accident vascular cerebral (Caseta 18.67). Utilizarea universală a PCI primară a fost limitată de disponibilitatea resurselor necesare pentru a furniza acest serviciu de urgență înalt specializat. Astfel, terapia trombolitică intravenoasă rămâne tratamentul de reperfuzie de primă linie în multe spitale, în special în cele din zonele rurale sau îndepărtate. Când PCI primară nu poate fi realizată în decurs de 2 ore de la diagnostic, trebuie administrată terapia trombolitică.

Tromboliza. Utilizarea adecvată a terapiei trombolitice poate reduce mortalitatea spitalicească cu 25-50% și acest avantaj de supraviețuire se menține timp de cel puțin 10 ani (Caseta 18.68). Beneficiul este cel mai mare la acei pacienți care primesc tratament în primele ore: „minutele înseamnă mușchi”.

Alteplaza (activatorul de plasminogen al țesutului uman sau tPA) este un medicament modificat genetic care se administrează în decurs de 90 de minute (doză în bolus de 15 mg, urmată de 0,75 mg/kg greutate corporală, dar care nu depășește 50 mg, peste 30 de minute, apoi 0,5 mg/kg greutate corporală, dar nu depășește 35 de minute, peste 30 de minute). Utilizarea sa este asociată cu rate de supraviețuire mai bune decât alți agenți trombolitici, cum ar fi streptokinaza, dar prezintă un risc ușor mai mare de sângerare intracerebrală (10 la 1000 de supraviețuire crescută, dar cu 1 la 1000 de accident vascular cerebral nefatal).

Analogii tPA, cum ar fi tenecteplaza (TNK) și reteplaza (rPA), au un timp de înjumătățire plasmatică mai lung decât alteplaza și pot fi administrați sub formă de bolus intravenos. TNK este la fel de eficient ca alteplaza în reducerea decesului și a IM, conferind în același timp riscuri similare de sângerare intracerebrală. Cu toate acestea, alte riscuri de sângerare și transfuzii sunt mai mici

iar avantajele practice ale administrării în bolus oferă oportunități de tratament prompt în departamentul de urgență sau în cadrul pre-spital. rPA este administrat sub formă de bolus dublu și, de asemenea, produce un rezultat similar cu cel obținut cu alteplază, deși unele dintre riscurile de sângerare par puțin mai mari.

O prezentare generală a tuturor studiilor randomizate mari confirmă că terapia trombolitică reduce mortalitatea pe termen scurt la pacienții cu IM dacă este administrată în decurs de 12 ore de la debut.

PCI primară în MI cu supradenivelare a segmentului ST

„PCI primară este mai eficientă decât tromboliza pentru tratamentul IM acut. Decesul, reinfarctul non-fatal și accidentul vascular cerebral sunt reduse de la 14% cu terapia trombolitică la 8% cu PCI primară (NNTB = 33 pentru deces și 9 pentru ischemie recurentă).'

18.70 Aritmii frecvente în sindromul coronarian acut

Fibrilatie atriala

Tahicardie atrială

Bradicardie sinusala

(în special după MI inferior)

Bloc atrioventricular

• Keeley EC, et al. Lancet 2003; 361:13-20.

Pentru mai multe informații: www.acc.org

www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/93/index.html

EBM 18.68 Tratament trombolitic în acut

1 supradenivelare segment ST MI

„Tratamentul trombolitic prompt (în decurs de 12 ore, și în special în decurs de 6 ore, de la debutul simptomelor) reduce mortalitatea la pacienții cu IM acut și modificări ECG ale supradenivelării ST sau bloc nou de ramură (NNTB = 56). Hemoragia intracraniană este mai frecventă la persoanele cărora li se administrează tromboliza, cu 1 accident vascular cerebral suplimentar la fiecare 250 de persoane tratate.

Grupul de colaborare a cercetătorilor de terapie fibrinolitică (FTT). Lancet 1994; 343:311-322.

Collins R. N Engl J Med 1997; 336:847-860.

Pentru mai multe informații: www.escardio.org

18.69 Contraindicații relative la terapia trombolitică: potențiali candidați pentru PCI primară

Sângerare internă activă

Hemoragie subarahnoidiană sau intracerebrală anterioară

Hipertensiune arterială necontrolată

Operație recentă (în termen de 1 lună)

Traume recente (inclusiv resuscitare traumatică)

Probabilitate mare de ulcer peptic activ

Sarcina

de simptome și ECG arată bloc de ramură sau supradenivelare caracteristică a segmentului ST de mai mult de 1 mm în derivațiile membrelor sau 2 mm în derivațiile toracice (vezi Caseta 18.68). Tromboliza pare să aibă un beneficiu net redus și poate fi dăunătoare la cei care se prezintă la mai mult de 12 ore de la apariția simptomelor și la cei cu un ECG normal sau depresie ST. La pacienții cu supradenivelare a ST sau bloc de ramură, beneficiul absolut al trombolizei plus aspirină este de aproximativ 50 de vieți salvate la 1000 de pacienți tratați în decurs de 6 ore și 40 de vieți salvate la 1000 tratați între 7 și 12 ore de la debutul simptomelor. Beneficiul este cel mai mare pentru pacienții tratați în primele 2 ore.

Riscul major al terapiei trombolitice este sângerarea. Hemoragia cerebrală determină 4 accidente vasculare cerebrale suplimentare la 1000 de pacienți tratați, iar incidența altor sângerări majore este între 0,5% și 1%. În consecință, tratamentul trebuie întrerupt dacă există un risc semnificativ de sângerare gravă (caseta 18.69).

Pentru unii pacienți, terapia trombolitică este contraindicată sau nu reuşeşte să realizeze reperfuzia arterială coronariană (vezi Fig. 18.19, p. 542). Atunci poate fi luată în considerare PCI de urgență precoce, în special acolo unde există dovezi de șoc cardiogen.

Complicațiile sindromului coronarian acut

Complicațiile sunt observate în toate formele de sindrom coronarian acut, deși frecvența și amploarea variază în funcție de severitatea ischemiei și a infarctului. Complicațiile mecanice și structurale majore sunt observate numai cu IM semnificativ, adesea transmural.

Aritmii

Mulți pacienți cu sindrom coronarian acut prezintă o anumită formă de aritmie (caseta 18.70). În majoritatea cazurilor, aceasta este tranzitorie și nu are importanță hemodinamică sau prognostică. Ameliorarea durerii, odihna și corectarea hipokaliemiei pot ajuta la prevenirea aritmiilor. Diagnosticul și managementul aritmiilor sunt discutate în detaliu la paginile 562-579.

Fibrilația ventriculară

Acest lucru se întâmplă la 5-10% dintre pacienții care ajung la spital și se crede că este cauza majoră de deces la cei care mor înainte de a primi îngrijiri medicale. Defibrilarea promptă restabilește ritmul sinusal și salvează vieți. Prognosticul pacienților cu fibrilație ventriculară precoce (în primele 48 de ore) care sunt resuscitați cu succes și prompt este identic cu cel al pacienților care nu suferă de fibrilație ventriculară.

Fibrilatie atriala

Acest lucru este obișnuit, dar adesea tranzitoriu și, de obicei, nu necesită tratament de urgență. Cu toate acestea, dacă determină o frecvență ventriculară rapidă cu hipotensiune arterială sau colaps circulator, cardioversia promptă prin șoc DC sincronizat imediat este esențială. În alte situații, digoxina sau un Ş-blocant este de obicei tratamentul de elecție. Fibrilația atrială (datorită întinderii atriale acute) este adesea o caracteristică a insuficienței ventriculare stângi iminente sau manifeste, iar terapia poate fi ineficientă dacă insuficiența cardiacă nu este recunoscută și tratată corespunzător. Anticoagularea este necesară dacă fibrilația atrială persistă.

Bradicardie

Acest lucru nu necesită de obicei tratament, dar dacă există hipotensiune arterială sau deteriorare hemodinamică, se poate administra atropină (0,6-1,2 mg IV). Blocul AV care complică infarctul inferior este de obicei temporar și adesea se rezolvă în urma terapiei de reperfuzie. Dacă există o deteriorare clinică din cauza blocului AV de gradul doi sau complet, trebuie luat în considerare un stimulator cardiac temporar. Blocul AV care complică infarctul anterior este mai grav deoarece asistolia poate apărea brusc; trebuie introdus un stimulator cardiac temporar profilactic (p. 578).

Ischemie

Pacienții care dezvoltă angină pectorală recurentă în repaus sau la efort minim în urma unui sindrom coronarian acut

prezintă un risc ridicat și ar trebui luate în considerare pentru angiografia coronariană promptă în vederea revascularizării. Pacienții cu modificări ECG dinamice și durere continuă trebuie tratați cu antagoniști ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa intravenos.

Pacienții cu durere rezistentă sau modificări hemodinamice marcate trebuie luați în considerare pentru contrapulsarea cu balon intra-aortic și revascularizarea coronariană de urgență.

Angina post-infarct apare la pana la 50% dintre pacientii tratati cu tromboliza. Majoritatea pacienților au o stenoză reziduală în vasul legat de infarct, în ciuda trombolizei reușite, iar acest lucru poate provoca angina pectorală dacă există încă miocard viabil în aval. Din acest motiv, toți pacienții care au primit tromboliza cu succes ar trebui luați în considerare pentru o angiografie coronariană precoce (în primele 6-24 de ore) în vederea revascularizării coronariene.

Insuficiență circulatorie acută

Insuficiența circulatorie acută reflectă de obicei leziuni miocardice extinse și indică un prognostic prost. Toate celelalte complicații ale IM sunt mai probabil să apară atunci când este prezentă insuficiența cardiacă acută. Evaluarea și gestionarea insuficienței cardiace care complică IM acut sunt discutate în detaliu la pagina 545.

Pericardită

Acest lucru apare numai după infarct și este deosebit de frecvent în a doua și a treia zi. Pacientul poate recunoaște că s-a dezvoltat o durere diferită, chiar dacă este în același loc, și că este pozițională și tinde să fie mai gravă sau uneori prezentă doar la inspirație. Se poate auzi o frecare pericardică. Trebuie utilizată analgezia pe bază de opiacee. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și steroidiene pot crește riscul de formare a anevrismului și a rupturii miocardice în perioada de recuperare timpurie și, prin urmare, trebuie evitate.

Sindromul post-IM (sindromul Dressler) se caracterizează prin febră persistentă, pericardită și pleurezie și se datorează probabil autoimunității. Simptomele tind să apară la câteva săptămâni sau chiar luni după infarct și deseori dispar după câteva zile; simptomele prelungite sau severe pot necesita tratament cu doze mari de aspirină, AINS sau chiar corticosteroizi.

Complicații mecanice

O parte a mușchiului necrotic într-un infarct proaspăt se poate rupe sau rupe, cu consecințe devastatoare:

Ruptura mușchiului papilar poate provoca edem pulmonar acut și șoc datorită debutului brusc al insuficienței mitrale severe, care se prezintă cu un suflu pansistolic și al treilea zgomot cardiac. În prezența regurgitării severe, murmurul poate fi liniștit sau absent. Diagnosticul este confirmat prin ecocardiografie și poate fi necesară înlocuirea de urgență a valvei. Grade mai mici de insuficiență mitrală din cauza disfuncției mușchilor papilari sunt frecvente și pot fi tranzitorii.

Ruptura septului interventricular provoacă șuntare stânga-dreapta printr-un defect de sept ventricular. Aceasta se prezintă de obicei cu o deteriorare hemodinamică bruscă însoțită de un nou suflu pansistolic puternic care iradiază la marginea sternului drept, dar poate fi dificil de distins de insuficiența mitrală acută. Cu toate acestea, pacienții cu un defect septal ventricular dobândit tind să dezvolte insuficiență cardiacă dreaptă mai degrabă decât edem pulmonar. Ecocardiografia Doppler și cateterizarea inimii drepte vor confirma diagnosticul. Fără o intervenție chirurgicală promptă, afecțiunea este de obicei fatală.

• Ruptura ventriculului poate duce la tamponare cardiacă și este de obicei fatală (p. 545), deși rareori poate fi posibilă sprijinirea unui pacient cu o ruptură incompletă până la efectuarea unei intervenții chirurgicale de urgență.

Embolie

Trombul se formează adesea pe suprafața endocardică a miocardului proaspăt infarct. Acest lucru poate duce la embolie sistemică și ocazional provoacă un accident vascular cerebral sau un membru ischemic. Tromboza venoasă și embolia pulmonară pot apărea, dar au devenit mai puțin frecvente odată cu utilizarea anticoagulantelor profilactice și mobilizarea precoce.

Funcție ventriculară afectată, remodelare și anevrism ventricular

IM transmural acut este adesea urmat de subțierea și întinderea segmentului infarct (expansiunea infarctului). Aceasta duce la o creștere a tensiunii peretelui cu dilatare progresivă și hipertrofie a ventriculului rămas (remodelare ventriculară, Fig. 18.77). Pe măsură ce ventriculul se dilată, acesta devine mai puțin eficient și poate apărea insuficiența cardiacă. Expansiunea infarctului are loc în câteva zile și săptămâni, dar remodelarea ventriculară poate dura ani. Terapia cu inhibitori ECA reduce remodelarea ventriculară tardivă și poate preveni apariția insuficienței cardiace (p. 551).

Un anevrism ventricular stâng se dezvoltă la aproximativ 10% dintre pacienții cu IM și este deosebit de frecvent atunci când există o ocluzie persistentă a vasului legat de infarct. Insuficiența cardiacă, aritmiile ventriculare, trombul mural și embolia sistemică sunt toate complicații recunoscute ale formării anevrismului. Alte caracteristici includ un impuls paradoxal pe peretele toracic, supradenivelarea ST persistentă pe ECG și, uneori, o umflătură neobișnuită din silueta cardiacă pe radiografia toracică. Ecocardiografia este diagnostică. Îndepărtarea chirurgicală

Fig. 18.77 Expansiunea infarctului și remodelarea ventriculară.

Grosimea totală Ml determină subțierea și întinderea segmentului infarct (expansiunea infarctului), ceea ce duce la creșterea tensiunii peretelui cu dilatare progresivă și hipertrofie a ventriculului rămas (remodelarea ventriculară).

a unui anevrism ventricular stâng poartă o morbiditate și mortalitate ridicate dar uneori este necesar.

Ulterior managementul în spital

Managementul tardiv al IM este rezumat în Caseta 18.71.

Stratificarea riscului și investigații suplimentare

Instrumente clinice simple pot fi utilizate pentru a identifica pacienții cu risc mediu și ridicat. Scorul GRACE (vezi Fig. 18.70, p. 591) este o metodă simplă de calculare a mortalității timpurii care poate ajuta la ghidarea pacienților care ar trebui selectați pentru terapie intensivă și în special angiografia coronariană precoce.

Prognosticul pacienților care au supraviețuit unui sindrom coronarian acut este legat de amploarea ischemiei miocardice reziduale, de gradul de afectare a miocardului și de prezența aritmiilor ventriculare.

Funcția ventriculară stângă

Gradul disfuncției ventriculare stângi poate fi evaluat în mod brut din constatările fizice (tahicardie, al treilea zgomot cardiac, trosnet la bazele plămânilor, presiune venoasă crescută și așa mai departe), modificări ECG și radiografie toracică (dimensiunea inimii și prezența edemului pulmonar). Evaluarea formală cu ecocardiografie ar trebui, totuși, efectuată în faza de recuperare timpurie.

Ischemie

Pacienții cu ischemie precoce în urma unui sindrom coronarian acut trebuie să fie supuși angiografiei coronariene în vederea revascularizării. Pacienții cu risc scăzut, fără ischemie spontană, trebuie supuși unui test de toleranță la efort la aproximativ 4 săptămâni după sindromul coronarian acut. Acest lucru va ajuta la identificarea acelor indivizi cu ischemie miocardică reziduală care necesită investigații suplimentare și poate ajuta la creșterea încrederii celorlalți.

Dacă testul de efort este negativ și pacientul are o toleranță bună la efort, perspectivele sunt bune, cu șanse de 1-4% de apariție a unui eveniment advers în următoarele 12 luni. În schimb, pacienții cu ischemie reziduală sub formă de durere toracică sau modificări ECG la niveluri scăzute de efort sunt expuși unui risc ridicat, cu șanse de 15-25% de a suferi un nou eveniment ischemic în următoarele 12 luni.

Aritmii

Prezența aritmiilor ventriculare în timpul fazei de convalescență a sindromului coronarian acut poate fi un marker al funcției ventriculare deficitare și poate anunta moartea subită. Deși tratamentul empiric anti-aritmic nu are valoare și este chiar periculos, pacienții selectați pot beneficia de teste electrofiziologice și terapie anti-aritmică specifică (inclusiv defibrilatoare cardiace implantabile, p. 579).

Aritmiile ventriculare recurente sunt uneori manifestări ale ischemiei miocardice sau tulburări ale funcției ventriculare stângi și pot răspunde la tratamentul adecvat îndreptat către problema de bază.

Modificarea stilului de viață și a factorilor de risc

Fumat

Mortalitatea la 5 ani a pacienților care continuă să fumeze țigări este dublă față de cea a celor care s-au lăsat de fumat în momentul apariției sindromului coronarian acut. Renunțarea la fumat este cea mai eficientă contribuție pe care un pacient o poate aduce viitorului său. Succesul renunțării la fumat poate fi sporit prin sfaturi de sprijin și terapie farmacologică (p. 100).

Hiperlipidemie

Importanța scăderii colesterolului seric în urma sindromului coronarian acut a fost demonstrată în studii randomizate la scară largă. Lipidele trebuie măsurate în 24 de ore de la prezentare, deoarece există adesea o scădere tranzitorie a colesterolului în cele 3 luni de la infarct. Inhibitorii enzimei HMG CoA reductază („statine", p. 456) pot produce reduceri marcate ale colesterolului total (şi LDL) și pot reduce riscul ulterior de deces, reinfarct, accident vascular cerebral și nevoia de revascularizare (vezi Caseta 18.46, p. 583). Indiferent de concentrațiile serice ale colesterolului, toți pacienții ar trebui să primească terapie cu statine după sindromul coronarian acut, dar cei cu concentrații serice de colesterol LDL peste 3,2 mmol/L (~120 mg/dL) beneficiază de o terapie mai intensivă, cum ar fi atorvastatina 80 mg pe zi.

Alți factori de risc

Menținerea unei greutăți corporale ideale, o dietă în stil mediteranean, exercițiile fizice regulate și obținerea unui control bun al hipertensiunii arteriale și al diabetului zaharat pot îmbunătăți perspectiva pe termen lung.

Mobilizare și reabilitare

Mușchiul necrotic al unui infarct miocardic acut durează 4-6 săptămâni pentru a fi înlocuit cu țesut fibros și este convențional să se restricționeze activitățile fizice în această perioadă. Cand nu apar complicatii, pacientul se poate mobiliza in a doua zi, se poate intoarce acasa in 3-5 zile si creste treptat activitatea, cu scopul de a reveni la munca in 4-6 saptamani. Majoritatea pacienților pot relua conducerea după 4-6 săptămâni, deși, în majoritatea

țărilor, deținătorii de permis de conducere profesional (de exemplu, mărfuri grele și vehicule de serviciu public) necesită o evaluare specială.

Problemele emoționale, cum ar fi negarea, anxietatea și depresia, sunt frecvente și trebuie abordate. Mulți pacienți sunt invalidați sever și chiar permanent ca urmare a efectelor psihologice ale sindromului coronarian acut mai degrabă decât cele fizice și toți beneficiază de explicații, consiliere și consiliere atentă.

reasigurare în fiecare stadiu al bolii. Mulți pacienți cred în mod eronat că „stresul” a fost cauza atacului de cord și le-ar putea limita activitatea în mod necorespunzător. Soțul sau partenerul pacientului va avea, de asemenea, nevoie de sprijin emoțional, informare și consiliere. Programele formale de reabilitare, bazate pe protocoale de exerciții gradate cu consiliere individuală și de grup, sunt adesea de mare succes și, în unele cazuri, s-a dovedit că îmbunătățesc rezultatul pe termen lung.

Terapia medicamentosă de prevenție secundară

Aspirină și clopidogrel

Terapia cu doze mici de aspirină reduce riscul de infarct suplimentar și alte evenimente vasculare cu aproximativ 25% și trebuie continuată pe termen nelimitat dacă nu există efecte nedorite. Clopidogrelul trebuie administrat în asociere cu aspirină timp de cel puțin 3 luni. Dacă pacienții sunt intoleranți la aspirina pe termen lung, clopidogrelul este o alternativă potrivită.

Beta-blocante

Tratamentul continuu cu un P-blocant oral reduce mortalitatea pe termen lung cu aproximativ 25% în rândul supraviețuitorilor IM acut (caseta 18.72). Din păcate, o minoritate de pacienți nu tolerează P-blocantele din cauza bradicardiei, blocului AV, hipotensiunii sau astmului. Pacienții cu insuficiență cardiacă, boală pulmonară obstructivă cronică ireversibilă sau boală vasculară periferică obțin beneficii secundare similare, dacă nu mai mari, de la terapia cu P-blocante, dacă o pot tolera, așa că ar trebui încercat. Rolul secundar preventiv al P-blocantelor la pacienții cu angină instabilă este necunoscut.

inhibitori ai ECA

Mai multe studii clinice au arătat că tratamentul pe termen lung cu un inhibitor al ECA (de exemplu enalapril 10 mg de două ori pe zi sau ramipril 2,5-5 mg de două ori pe zi) poate contracara remodelarea ventriculară, poate preveni apariția insuficienței cardiace, poate îmbunătăți supraviețuirea, reduce IM recurent și poate evita rehospitalizarea. Beneficiile sunt cele mai mari la cei cu insuficiență cardiacă evidentă (clinică sau radiologică), dar se extind la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă asimptomatică și la cei cu funcție ventriculară stângă păstrată. Prin urmare, acestea trebuie luate în considerare la toți pacienții cu sindrom coronarian acut. La pacienţii hipovolemici sau hipotensivi trebuie

avută prudență deoarece introducerea unui inhibitor ECA poate exacerba hipotensiunea arterială şi poate afecta perfuzia coronariană. La pacienții cu intoleranță la inhibitorii ECA, blocanții receptorilor de angiotensină (de exemplu valsartan 40-160 mg de două ori pe zi sau candesartan 4-16 mg pe zi) sunt alternative și sunt mai bine tolerați.

Pacienți cu IM acut și disfuncție ventriculară stângă (fracția de ejecție < 35%) și fie pulmonare

18.72 Beta-blocante în prevenirea secundară

” Vl după MI

„Beta-blocantele reduc riscul de mortalitate generală (NNTB = 48), de moarte subită (NNTB = 63) și de reinfarct non-fatal (NnTb = 56) după IM. Cel mai mare beneficiu este observat la cei cu cel mai mare risc, iar aproximativ un sfert dintre pacienti sufera de evenimente adverse.

• Freemantle N, et al. BMJ 1999; 318:1730-1737.

Pentru mai multe informații: www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/93/index.htmledemul sau diabetul zaharat beneficiază în continuare de un antagonism suplimentar al receptorilor mineralocorticoizi (de exemplu eplerenonă 25-50 mg pe zi).

Revascularizare coronariană

Majoritatea pacienților cu risc scăzut se stabilizează cu aspirină, clopidogrel, anticoagulare și terapie antianginoasă și pot fi mobilizați rapid. În absența simptomelor recurente, pacienții cu risc scăzut nu beneficiază de angiografia coronariană de rutină. Angiografia coronariană trebuie luată în considerare în vederea revascularizării la toți pacienții cu risc moderat sau ridicat, inclusiv cei care nu reușesc să se stabilească după terapia medicală, cei cu modificări ECG extinse, cei cu troponine plasmatice crescute și cei cu angină preexistentă severă stabilă. Acest lucru dezvăluie adesea o boală care este supusă PCI sau CABG urgent. În aceste cazuri, revascularizarea coronariană este asociată cu beneficii pe termen scurt și lung, inclusiv reduceri ale IM și deces.

Terapie cu dispozitive

Defibrilatoarele cardiace implantabile sunt benefice în prevenirea morții cardiace subite la pacienții care au insuficiență ventriculară stângă severă (fracția de ejecție < 30%) după IM (p. 579).

Prognoză

În aproape un sfert din toate cazurile de IM, decesul are loc în câteva minute fără îngrijiri medicale. Jumătate dintre decese au loc în 24 de ore de la debutul simptomelor și aproximativ 40% dintre toți pacienții afectați mor în prima lună. Prognosticul celor care supraviețuiesc pentru a ajunge la spital este mult mai bun, cu o supraviețuire la 28 de zile

de peste 85%. Pacienții cu angină instabilă au o mortalitate de aproximativ jumătate față de cei cu IM.

Moartea precoce se datorează de obicei unei aritmii și este independentă de amploarea IM. Cu toate acestea, rezultatele tardive sunt determinate de amploarea leziunilor miocardice, iar caracteristicile nefavorabile includ funcția slabă a ventriculului stâng, blocul AV și aritmiile ventriculare persistente. Prognosticul este mai rău pentru infarctele anterioare decât pentru infarctele inferioare. Bloc de ramuri pachet și înalt

Prezentare atipică: adesea cu anorexie, oboseală sau slăbiciune, mai degrabă decât durere în piept.

Letalitate de caz: crește abrupt. Mortalitatea în spital depășește 25% la cei peste 75 de ani, ceea ce este de cinci ori mai mare decât cea observată la cei cu vârsta sub 55 de ani.

Beneficiul de supraviețuire al tratamentelor: nu este influențat de vârstă. Beneficiul absolut al tratamentelor bazate pe dovezi poate fi, prin urmare, cel mai mare la persoanele în vârstă.

Riscuri ale tratamentelor: cresc cu vârsta (de exemplu, risc crescut de sângerare intracerebrală după tromboliza) și se datorează parțial comorbidității crescute.

Calitatea dovezilor: pacienții în vârstă, în special cei cu comorbiditate semnificativă, au fost subreprezentați în multe dintre studiile clinice controlate randomizate care au ajutat la stabilirea tratamentului IM. Echilibrul dintre riscuri și beneficii pentru multe tratamente (de exemplu, tromboliza, angiografia coronariană transluminală percutanată primară) la persoanele în vârstă fragile este, prin urmare, incert.

nivelurile markerilor cardiaci indică ambele leziuni miocardice extinse. Bătrânețea, depresia și izolarea socială sunt, de asemenea, asociate cu o mortalitate mai mare.

Dintre cei care supraviețuiesc unui atac acut, mai mult de 80% trăiesc încă un an, aproximativ 75% timp de 5 ani, 50% timp de 10 ani și 25% timp de 20 de ani.

Riscul cardiac al unei intervenții chirurgicale non-cardiace

Chirurgia non-cardiacă, în special intervenția chirurgicală majoră vasculară, abdominală sau toracică, poate precipita complicații cardiace perioperatorii grave, cum ar fi IM și deces, la pacienții cu artere coronariene și alte forme de boală cardiacă. Evaluarea cardiacă preoperatorie atentă poate ajuta la determinarea echilibrului dintre beneficii și riscuri pe o

bază individuală și la identificarea măsurilor care reduc la minimum riscul operator (Caseta 18.74).

O stare de hipercoagulabilitate face parte din răspunsul fiziologic normal la intervenție chirurgicală și poate promova tromboza coronariană care duce la un sindrom coronarian acut în perioada postoperatorie timpurie. Pacienții cu antecedente recente de PCI sau sindrom coronarian acut prezintă cel mai mare risc și, ori de câte ori este posibil, intervenția chirurgicală electivă non-cardiacă trebuie evitată timp de 3 luni după un astfel de eveniment. Agenții antiplachetari, statinele și blocantele Ş reduc riscul de IM perioperator la pacienții cu boală coronariană și, acolo unde este posibil, trebuie prescrise pe toată perioada perioperatorie.

O atenție deosebită acordată echilibrului de lichide în timpul și după intervenția chirurgicală este deosebit de importantă la pacienții cu afectare a funcției ventriculare stângi și boală valvulară, deoarece hormonul antidiuretic este eliberat ca parte a răspunsului fiziologic normal la intervenție chirurgicală și, în aceste circumstanțe, administrarea excesivă de lichide intravenoase poate precipita cu ușurință insuficiența cardiacă. Pacienții cu boală valvulară severă, în special stenoza aortică și stenoza mitrală, sunt, de asemenea, expuși unui risc crescut, deoarece este posibil să nu-și poată crește debitul cardiac ca răspuns la stresul intervenției chirurgicale.

Fibrilația atrială poate fi declanșată de hipoxie, ischemie miocardică sau insuficiență cardiacă și este o complicație postoperatorie frecventă la pacienții cu boli cardiace preexistente. De obicei, se termină spontan când factorii precipitanți au fost eliminați, dar digoxina sau blocantele Ş pot fi prescrise pentru controlul ritmului cardiac.

Factori care influențează manifestările clinice ale bolii arteriale periferice

Situl anatomic

Circulația cerebrală

AIT, amauroză fugace, insuficiență vertebrobazilară

Arterele renale

Hipertensiune arterială și insuficiență renală

Arterele mezenterice

Angina mezenterica, ischemie intestinala acuta

Membre (picioare >> brațe)

Claudicație intermitentă, ischemie critică a membrelor, ischemie acută a membrelor

Furnizare colaterală

La un pacient cu un cerc complet de Willis, ocluzia unei artere carotide poate fi asimptomatică

La un pacient fără circulație încrucișată, este probabil un accident vascular cerebral

Viteza de debut

Acolo unde PAD se dezvoltă lent, se va dezvolta o ofertă de garanții

Ocluzia bruscă a unei artere anterior normale este probabil să provoace ischemie distală severă

Mecanismul de vătămare

Hemoddinamica

Placa trebuie să reducă diametrul arterial cu 70% („stenoză critică”) pentru a reduce debitul și presiunea în repaus. La efort (de exemplu, mersul pe jos), o stenoză mult mai mică poate deveni „critică”. Acest mecanism tinde să aibă un curs relativ benign datorită colateralizării

Trombotică

Ocluzia unei stenoze critice de lungă durată poate fi asimptomatică din cauza colateralizării. Cu toate acestea, ruptura acută și tromboza unei plăci nesemnificative din punct de vedere hemodinamic are de obicei consecințe severe.

Ateroembolic

Simptomele depind de sarcina și dimensiunea emboliei

Placa carotidiană (TIA, amauroză fugax sau accident vascular cerebral) și placa arterială periferică (sindromul degetului albastru de la picior/deget) sunt exemple comune.

Tromboembolice

De obicei secundar fibrilației atriale

Consecințele sunt de obicei dramatice, deoarece încărcarea trombilor este adesea mare și oclude brusc și complet o arteră majoră, anterior sănătoasă, necolateralizată.

(TIA = atac ischemic tranzitoriu)

Factori de risc majori pentru complicațiile cardiace ale chirurgiei non-cardiace

IM recent (< 6 luni) sau angină instabilă

Boală coronariană severă: boala tulpina principală stângă sau boala a trei vase

Angina pectorală stabilă severă la efort

Disfuncție ventriculară stângă severă

Boală valvulară severă (în special stenoză aortică)

BOALA VASCULARĂ

Boala arterială periferică

În țările dezvoltate, aproape toate bolile arteriale periferice (PAD) se datorează aterosclerozei (p. 579) și împărtășesc factori de risc comuni cu boala coronariană: și anume fumatul, diabetul zaharat, hiperlipidemia și hipertensiunea arterială. Ca și în cazul bolii coronariene, ruptura plăcii este responsabilă pentru cele mai grave manifestări ale PAD și apare nu de puține ori într-o placă care până acum a fost asimptomatică.

Aproximativ 20% dintre persoanele de vârstă mijlocie (55-75 de ani) din Marea Britanie au PAD, dar doar un sfert dintre ei vor avea simptome. Manifestările clinice depind de locul anatomic, de prezența sau absența unui aport colateral, de viteza de debut și de mecanismul leziunii (Caseta 18.75).

Boala arterială cronică a membrelor inferioare

PAD afectează piciorul de opt ori mai des decât brațul. Arborele arterial al membrului inferior cuprinde aorto-iliac

(„influx"), segmente femoro-poplitee și infra-poplitee („ieșire"). Unul sau mai multe segmente pot fi afectate într-o manieră variabilă și asimetrică. Ischemia membrelor inferioare se prezintă ca două entități clinice distincte: claudicația intermitentă (IC) și ischemia critică a membrelor (CLI). Prezența și severitatea ischemiei pot fi determinate prin examinarea clinică (caseta 18.76) și măsurarea indicelui presiunii gleznă-brahială (IPAB), care este raportul dintre tensiunea arterială (cel mai mare sistolica) la gleznă și cea brahială. În sănătate, ABPI este peste 1,0, în IC de obicei 0,5-0,9 și în CLI de obicei sub 0,5.

Claudicație intermitentă

Acest termen descrie durerea ischemică care afectează mușchii piciorului la mers. Durerea este de obicei resimțită la gambe, deoarece boala afectează cel mai frecvent artera femurală superficială. Cu toate acestea, durerea poate fi simțită la nivelul coapsei sau feselor dacă arterele iliace sunt implicate. De obicei, durerea apare după o „distanță de claudicare" destul de constantă și dispare rapid la oprirea mersului. Reluarea mersului duce la

revenirea durerii. Majoritatea pacienților descriu un model ciclic de exacerbare și rezoluție datorită progresiei bolii și dezvoltării ulterioare a colateralelor.

Aproximativ 5% dintre bărbații de vârstă mijlocie raportează IC. Cu condiția ca pacienții să respecte „cea mai bună terapie medicală" (BMT, Caseta 18.77), doar 1-2% pe an se va deteriora până la un punct în care sunt necesare amputarea și/sau revascularizarea. Cu toate acestea, rata anuală a mortalității depășește 5%, de 2-3 ori mai mare decât la o populație echivalentă non-claudicantă. Acest lucru se datorează faptului că IC se găsește aproape întotdeauna în asociere cu ateroscleroza larg răspândită, astfel încât majoritatea claudicanților cedează la IM sau accident vascular cerebral. Principalul tratament este BMT, inclusiv (de preferință supravegheat) terapia de exerciții. Perifericul

Caracteristicile clinice ale ischemiei cronice ale membrelor inferioare

Pulsuri: diminuate sau absente

Bruits: indică flux turbulent, dar nu au nicio legătură cu severitatea bolii de bază

Reducerea temperaturii pielii

Paloarea înălțimii și stropirea în dependență (semnul lui Buerger)

Vene superficiale care se umplu lent și goale („jgheab") la o înălțime minimă

Pierderea musculară

Piele și unghii: uscate, subțiri și fragile

S-a demonstrat că pierderea vasodilatatorului de păr, cilostazolul, îmbunătățește distanța de mers pe jos. Intervenția cu angioplastie, stenting, endarterectomie sau bypass este de obicei luată în considerare numai după ce BMT a fost administrat cel puțin 6 luni pentru a realiza ameliorarea simptomatică și apoi numai la pacienții cu handicap grav sau a căror trai este amenințată de dizabilitatea lor.

Ischemie critică a membrelor

Aceasta este definită ca durere de repaus (noapte), care necesită analgezie cu opiacee și/sau pierderea țesutului (ulcerație sau gangrenă), prezentă mai mult de 2 săptămâni, în prezența unei TA la gleznă mai mică de 50 mmHg (Fig. 18.78). Numai durerea în repaus, cu presiuni la glezne peste 50 mmHg, este cunoscută sub denumirea de ischemie subcritică a membrelor (SCLI). Termenul de ischemie severă a membrelor (SLI) este folosit pentru a descrie atât CLI, cât și SCLI. În timp ce IC se datorează de obicei plăcii cu un singur segment, SLI se datorează întotdeauna bolii pe mai multe niveluri.

Mulți pacienți cu SLI nu au solicitat anterior sfatul medicului pentru CI, în principal pentru că au alte comorbidități care îi împiedică să meargă până la un punct în care ar putea apărea durerea de claudicație. Spre deosebire de pacienții cu CI, cei cu SLI prezintă un risc mare de a-și pierde membrul și, uneori, viața, în câteva săptămâni sau luni fără bypass chirurgical

sau revascularizare endovasculară prin angioplastie sau stentare. Tratamentul este dificil, însă, din cauza pacienților

Durerea se dezvoltă, de obicei în antepicior, la aproximativ o oră după ce pacientul se culcă, deoarece: • efectele benefice ale gravitației asupra perfuziei se pierd

• tensiunea arterială și debitul cardiac al pacientului scad în timpul somnului

Pacientul începe să doarmă pe scaun, ceea ce duce la edem dependent. Presiunea tisulară interstițială este crescută, astfel încât perfuzia arterială este redusă și mai mult. Cercul vicios al durerii în creștere și pierderea somnului

Leziunile banale nu se vindecă, iar pătrunderea
bacteriilor duce la infecție și la creșterea
solicitărilor metabolice ale piciorului.

Dezvoltarea rapidă a ulcerelor și a gangrenei

*Toți pacienții cu orice manifestare de PAD trebuie luați în considerare pentru BMT.

Fig. 18.78 Dureri nocturne progresive și dezvoltarea pierderii de țesut.

au boală extinsă și severă (adesea bilaterală) în stadiu terminal, sunt de obicei vârstnici și au aproape întotdeauna o comorbiditate multisistem semnificativă. Imagistica se realizează folosind ultrasonografie duplex, RMN sau CT cu injecție intravenoasă de substanțe de contrast. Angiografia digitală cu scădere intra-arterială (IA-DSA) este de obicei rezervată celor supuși revascularizării endovasculare.

Boala vasculară diabetică

Aproximativ 5-10% dintre pacienții cu PAD au diabet, dar această proporție crește la 30-40% la cei cu SLI. Diabetul nu provoacă microangiopatie obstructivă la nivel capilar, așa cum se credea anterior, și deci nu este o contraindicație pentru revascularizarea membrelor inferioare. Cu toate acestea, „piciorul diabetic” pune într-adevăr o serie de probleme speciale (caseta 18.78 și p. 833). Dacă aportul de sânge este adecvat, atunci țesutul mort poate fi excizat în așteptarea că va avea loc vindecarea, cu condiția ca infecția să fie controlată și piciorul să fie protejat de presiune. Cu toate acestea, dacă este prezentă și o ischemie semnificativă, prioritatea este revascularizarea piciorului, dacă este posibil. Din păcate, mulți pacienți cu diabet se prezintă târziu cu pierderi extinse de țesut, ceea ce explică rata mare de amputare.

boala Buerger (tromboangeita obliterantă)

Aceasta este o boală arterială obliterativă inflamatorie care este diferită de ateroscleroză și se prezintă de obicei la fumătorii tineri (20-30 de ani). Este cel mai frecvent la cei din Marea Mediterană și Africa de Nord. Afectează în mod caracteristic arterele distale, dând naștere la claudicație la picioare sau dureri de repaus la degete de la mâini sau de la picioare. Pulsurile încheieturii mâinii și gleznei sunt absente, dar sunt prezente pulsurile brahiale și poplitee. Boala afectează și venele, dând naștere la tromboflebite superficiale. Adesea se remite dacă pacientul se oprește din fumat; simpatectomia și perfuziile de prostaglandine pot fi de ajutor. Amputația majoră a membrelor este cel mai frecvent rezultat dacă pacienții continuă să fumeze.

Boala arterială cronică a membrelor superioare

În braț, artera subclavie este cel mai frecvent loc al bolii, care se poate manifesta ca:

Claudicația brațului (rar).

Ateroembolism (sindromul degetului albastru). Emboliile mici se încadrează în arterele digitale și pot fi confundate cu fenomenul Raynaud (vezi mai jos), dar, în acest caz, simptomele sunt unilaterale. Neefectuarea diagnosticului poate duce în cele din urmă la amputare.

Furtul subclaviei. Când brațul este folosit, sângele este „furat" din creier prin artera vertebrală. Aceasta duce la ischemie vertebro-bazilară, care se caracterizează prin amețeli, orbire corticală și/sau colaps. Acolo unde este posibil, boala arterei subclaviei este tratată prin angioplastie și stenting, deoarece intervenția chirurgicală (de exemplu bypass carotido-subclavian) poate fi dificilă.

Fenomenul Raynaud și boala Raynaud

Stimulii reci (și emoționali) pot declanșa vasospasm, ducând la secvența caracteristică de paloare digitală datorată vasospasmului, cianoză din cauza sângelui dezoxigenat și rubor din cauza hiperemiei reactive.

Fenomenul (sau boala) Raynaud primar

Acest lucru afectează 5-10% dintre femeile tinere cu vârsta cuprinsă între 15-30 de ani în climat temperat și poate fi familial. Nu

progresează spre ulcerație sau infarct, iar durerea semnificativă este neobișnuită. Cauza de bază este neclară. Nu este necesară nicio investigație. Pacientul trebuie să fie liniștit și sfătuit să evite expunerea la frig. Nifedipina cu acțiune prelungită poate fi utilă, dar simpatectomia nu este indicată.

Fenomenul (sau sindromul) Raynaud secundar

Acest lucru apare la persoanele în vârstă în asociere cu boala țesutului conjunctiv (cel mai frecvent scleroză sistemică sau sindrom CREST, p. 1112), leziuni induse de vibrații (de la folosirea sculelor electrice) și obstrucția orificiului toracic (de exemplu coasta cervicală). Spre deosebire de boala primară, este adesea asociată cu obstrucția fixă a arterelor digitale, ulcerația vârfului degetelor și necroza și durerea. Degetele trebuie protejate de frig și traume, infecția necesită tratament cu antibiotice, iar intervenția chirurgicală trebuie evitată dacă este posibil. Medicamentele vasoactive nu au un beneficiu clar. Simpatectomia ajută timp de un an sau doi. Infuziile de prostaciclina sunt uneori benefice.

Ischemie acută a membrelor

Acesta este cel mai frecvent cauzat de ocluzia trombotică acută a unui segment arterial stenotic preexistent, tromboembolism și traumatisme care pot fi iatrogenice. În afară de paralizie (incapacitatea de a mișca degetele de la picioare/degete) și parestezie (pierderea atingerii ușoare peste dorsul piciorului/mânii), așa-numitele „Ps de ischemie acută” (caseta 18.80) sunt nespecifice pentru ischemie și/sau legate în mod inconsecvent de severitatea acesteia. Durerea la strângerea gambei indică infarct muscular și ischemie ireversibilă iminentă.

Toți pacienții cu membre suspectate de ischemie acută trebuie discutați imediat cu un chirurg vascular; câteva ore pot face diferența între moarte/amputare și recuperarea completă a funcției membrelor. Dacă nu există contraindicații (de exemplu, disecție acută a aortei sau traumatisme, în special leziuni ale capului), trebuie administrat un bolus intravenos de heparină (3000-5000 U) pentru a limita propagarea trombului și pentru a proteja circulația colaterală. Distingerea trombozei de embolie este adesea dificilă, dar este importantă deoarece tratamentul și prognosticul sunt diferite (Caseta 18.81). Ischemia acută a membrelor datorată trombozei in situ poate fi de obicei tratată medical în primă instanță cu heparină intravenoasă (timp de tromboplastină parțială activată țintă (APTT) 2,0-3,0), agenți antiplachetari, statine în doze mari, lichide intravenoase pentru a evita deshidratarea, corectarea anemiei, oxigen și uneori prosta, cum ar fi ilgolandine. Este necesară o monitorizare atentă. Embolia va duce în mod normal la necroză tisulară extinsă în interior

118.80 Simptome și semne ale ischemiei acute ale membrelor J

6 ore, cu excepția cazului în care membrul este revascularizat. Indicațiile pentru tromboliza, dacă există, rămân controversate. Ischemia ireversibilă impune amputarea precoce sau îngrijiri paliative.

Boala cerebrală/renovasculară și leziunea intestinală ischemică Vezi cap. 27 și p. 494 și 909.

Boli ale aortei

Anevrismul, disecția și aortita sunt principalele patologii (Fig. 18.79).

Anevrism de aortă

Aceasta este o dilatare anormală a lumenului aortic; un anevrism adevărat implică toate straturile peretelui, în timp ce un anevrism fals nu.

Etiologie și tipuri de anevrism

Anevrisme nespecifice

De ce unii pacienți dezvoltă boală vasculară ocluzivă, unii dezvoltă boală vasculară anevrismală și unii dezvoltă ambele ca răspuns la factorii de risc de ateroscleroză rămâne neclar. Spre deosebire de boala ocluzivă, boala anevrismală tinde să apară în familii și factorii genetici sunt, fără îndoială, importanți. Cel mai frecvent loc pentru formarea anevrismului „nespecific" este aorta abdominală infrarenală. Aorta abdominală suprarenală și o lungime variabilă a aortei toracice descendente pot fi afectate la 10-20% dintre pacienți, dar aorta ascendentă este de obicei scutită.

sindromul Marfan

Această tulburare a țesutului conjunctiv este moștenită ca o trăsătură autosomal dominantă și este cauzată de mutații în

gena fibrilinei pe cromozomul 15. Sistemele afectate includ scheletul (arahnodactilie, hipermobilitatea articulară, scolioza, deformarea toracică și palatul arcuit înalt), ochii (dislocarea cristalinului) și sistemul cardiovascular (boala aortică și insuficiența mitrală). Slăbirea mediei aortice duce la dilatarea, regurgitarea și disecția rădăcinii aortice (vezi mai jos). Sarcina este deosebit de periculoasă. Radiografia toracică, ecocardiografia, RMN sau CT pot detecta dilatația aortică într-un stadiu incipient și pot fi utilizate pentru monitorizarea bolii.

Tratamentul cu Ș-blocante reduce rata de dilatare a aortei și riscul de ruptură. Înlocuirea electivă a aortei ascendente poate fi luată în considerare la pacienții cu semne de dilatare progresivă a aortei, dar are o mortalitate de 5-10%.

Aortita

Sifilisul este o cauză rară a aortitei care produce în mod caracteristic anevrisme saculare ale aortei ascendente care conţin calcificare. Alte afectiuni rare asociate cu aortita includ boala Takayasu (pag. 1116), sindromul Reiter (pag. 1107), arterita cu celule gigantice si spondilita anchilozanta (pag. 1105 si 1117).

Anevrisme de aortă toracică

Acestea pot produce durere toracică, regurgitare aortică, simptome compresive precum stridor (trahee, bronhie) și răgușeală (nerv laringian recurent) și sindromul venei cave superioare (vezi Fig. 18.79A). Dacă se erodează în structurile adiacente, de exemplu fistula aorto-esofagiană, are loc o sângerare masivă.

Anevrisme de aortă abdominală

Anevrismele de aortă abdominală (AAA) sunt prezente la 5% dintre bărbații cu vârsta peste 60 de ani și 80% sunt limitate la segmentul infrarenal. Bărbații sunt afectați de trei ori mai frecvent decât femeile. AAA se pot prezenta în mai multe moduri (caseta 18.82). Vârsta obișnuită la prezentare este de 65-75 de ani pentru prezentările elective și 75-85 de ani pentru prezentările de urgență. Ecografia este cea mai bună modalitate de stabilire a diagnosticului și de urmărire a pacienților cu anevrisme asimptomatice care nu sunt încă mari

suficient pentru a justifica repararea chirurgicală. CT oferă informații mai precise despre dimensiunea și extinderea anevrismului, structurile înconjurătoare și dacă există vreo altă patologie intra-abdominală. Este investigația preoperatorie standard, dar nu este potrivită pentru supraveghere din cauza costului și a dozei de radiații.

management. Până când un AAA asimptomatic a atins un diametru de maxim 5,5 cm, riscurile intervenției chirurgicale depășesc în general riscurile de ruptură (Caseta 18.83). Toate AAA simptomatice ar trebui luate în considerare pentru reparare, nu numai pentru a scăpa pacientul de simptome, ci și pentru că durerea este adesea anterioară rupturii. Embolizarea distală este o indicație puternică pentru reparație, indiferent de mărime, deoarece, altfel, pierderea membrelor este frecventă. Majoritatea pacienților cu ruptură de AAA nu supraviețuiesc pentru a ajunge la spital, dar dacă o fac și se consideră că intervenția chirurgicală este adecvată, nu trebuie să existe nicio întârziere în a-i duce la sala de operație pentru a fixa aorta.

Reparația deschisă AAA a fost tratamentul de elecție atât în setarea electivă, cât și în cea de urgență și presupune înlocuirea segmentului anevrismului cu o grefă protetică (de obicei Dacron). Mortalitatea de 30 de zile pentru aceasta

18.82 Anevrism de aortă abdominală: prezentări frecvente

Întîmplător

La examenul fizic, radiografie simplă sau, cel mai frecvent, ecografie abdominală

Chiar și AAA mari pot fi greu de simțit, așa că multe rămân nedetectate până când se rup

În prezent sunt în curs de desfășurare studii pentru a determina dacă screening-ul va reduce numărul de decese prin ruptură (a se vedea caseta 18.83)

Durere

În abdomenul central, spate, lombare, fosă iliacă sau inghinal

Complicații tromboembolice

Trombul din sacul anevrismului poate fi o sursă de embolii la membrele inferioare

Mai rar, aorta poate suferi ocluzie trombotică

Comprimare

Structuri înconjurătoare, cum ar fi duodenul (obstrucție și vărsături) și vena cavă inferioară (edem și tromboză venoasă profundă)

Ruptură

În retroperitoneu, cavitatea peritoneală sau structurile înconjurătoare (cel mai frecvent vena cavă inferioară, care duce la o stulă aortocavă) procedura este de aproximativ 5-8% pentru AAA asimptomatice electiv, 10-20% pentru AAA simptomatic de urgență și 50% pentru AAA rupt. Cu toate acestea, pacienții care supraviețuiesc operației de a părăsi spitalul au o supraviețuire pe termen lung care se apropie de cea a populației normale. Din ce în ce mai mult, repararea anevrismului endovascular (EVAR), folosind un stent-gref introdus prin arterele femurale din zona inghinală, înlocuiește intervenția chirurgicală deschisă. Este rentabil și probabil să devină tratamentul de elecție pentru AAA infrarenal. Este posibil să se trateze multe anevrisme suprarenale și toraco-abdominale și prin EVAR.

În Marea Britanie, a fost introdus un program național de screening pentru bărbații cu vârsta peste 65 de ani, folosind scanarea cu ultrasunete. Pentru fiecare 10 000 de bărbați scanați, 65 de rupturi sunt prevenite și 52 de vieți salvate.

Disecția aortică

O breșă în integritatea peretelui aortic permite sângelui arterial să pătrundă în mediu, care este apoi împărțit în două straturi, creând un „lumen fals” alături de „lumenul adevărat” existent (vezi Fig. 18.79B). Valva aortică poate fi deteriorată și ramurile aortei pot fi compromise. De obicei, lumenul fals reintră în cele din urmă în lumenul adevărat, creând o aortă cu două cilindri, dar se poate rupe și în spațiul pleural stâng sau pericard cu consecințe fatale.

Evenimentul primar este adesea o ruptură spontană sau iatrogenă în intima aortei; mai multe lacrimi sau puncte de intrare sunt comune. Alte disecții sunt declanșate de hemoragia primară în mediul aortei, care apoi se rupe prin intima în lumenul adevărat. Această formă de sângerare spontană din vasa vasorum este uneori limitată la peretele aortic, când se poate prezenta ca un hematom intramural dureros.

Boala aortică și hipertensiunea arterială sunt cei mai importanți factori etiologici, dar pot fi implicate și alte afecțiuni (Caseta 18.84). Disecțiile cronice pot duce la dilatarea anevrismală a aortei, iar anevrismele toracice pot fi complicate de disecție. Prin urmare, poate fi dificil să se identifice patologia primară.

Incidența maximă este în deceniile a șasea și a șaptea, dar disecția poate apărea la pacienții mai tineri, de obicei în asociere cu sindromul Marfan, sarcină sau traumatism; bărbații sunt de două ori mai frecvent afectați decât femeile.

Disecția aortică este clasificată din punct de vedere anatomic și în scopuri de management în tipul A și tipul B (vezi Fig. 18.79B), implicând sau, respectiv, cruțând aorta ascendentă. Disecțiile de tip A reprezintă două treimi din cazuri și se extind frecvent și în aorta descendentă.

18.83 Screeningul populației și prevenirea

~ Vl anevrism aortic abdominal rupt

„Depistarea cu ultrasunete pentru AAA la bărbații cu vârsta cuprinsă între 65 și 75 de ani, cu repararea chirurgicală a acelor AAA care sunt mai mari de 5,5 cm, cresc rapid sau devin simptomatice, reduce incidența comunității de ruptură cu aproximativ 50% și este rentabilă”.

Grupul de studiu MASS. Lancet 2002; 360:1531-1539.

Grupul de studiu MASS. BMJ 2002; 352:1135.

Hipertensiune arterială (în 80%)

Ateroscleroza aortică

Anevrism de aortă nespecific

Coartație aortică (pag. 632)

Tulburări de colagen (de ex

sindromul Marfan, sindromul Ehlers-Danlos)

Displazia fibromusculară

Caracteristici clinice

Implicarea aortei ascendente dă naștere, de obicei, la dureri toracice anterioare, iar implicarea aortei descendente la dureri intrascapulare. Durerea este descrisă în mod obișnuit ca „lacrimare” și la debut foarte brusc; colapsul este comun. Dacă nu există o hemoragie majoră, pacientul este invariabil hipertensiv. Poate exista asimetrie a pulsului

brahial, carotidian sau femural și semne de regurgitare aortică. Ocluzia ramurilor aortei poate provoca IM (coronarian), accident vascular cerebral (carotidian), paraplegie (rahidiană), infarct mezenteric cu abdomen acut (celiac și mezenteric superior), insuficiență renală (renală) și ischemie acută a membrelor (de obicei picior).

Fig. 18.80 Ecocardiograme de la un pacient cu disecție cronică de aortă. Flux Doppler color arată fluxul din lumenul fals mai mare (FL) în lumenul adevărat (TL), caracteristic bolilor cronice.

Investigatii

Radiografia toracică arată în mod caracteristic lărgirea mediastinului superior și distorsiunea „degetelor” aortice, dar aceste constatări sunt variabile și sunt absente în 10% din cazuri. Un revărsat pleural pe partea stângă este frecvent. ECG poate arăta hipertrofie ventriculară stângă la pacienții cu hipertensiune arterială sau rareori modificări ale IM acut (de obicei inferior). Ecocardiografia Doppler poate

Fig. 18.81 Vedere sagitală a unui RMN de la un pacient cu disecție aortică de lungă durată, ilustrând o aortă biluminală. Există un flux lent în lumenul fals (FL), ceea ce reprezintă aspectul său gri. (TL = lumen adevărat)

prezintă regurgitare aortică, o rădăcină aortică dilatată și, ocazional, lamboul disecției. Ecocardiografia transesofagiană este deosebit de utilă deoarece ecocardiografia transtoracică poate oferi doar imagini ale primilor 3-4 cm ai aortei ascendente (Fig. 18.80). Angiografia CT și RMN (figurile 18.81 și 18.82) sunt atât foarte specifice, cât și sensibile.

management

Mortalitatea precoce a disecției acute este de aproximativ 1-5% pe oră și de aceea este necesar urgent tratamentul. Managementul inițial cuprinde controlul durerii și tratamentul antihipertensiv. Disecțiile de tip A necesită o intervenție chirurgicală de urgență pentru a înlocui aorta ascendentă. Anevrismele de tip B sunt tratate medical cu excepția cazului în care există o ruptură externă reală sau iminentă, sau ischemie de organ vital (intestin, rinichi) sau membre, deoarece morbiditatea și mortalitatea asociate cu intervenția chirurgicală sunt foarte mari. Scopul managementului medical este de a menține o presiune arterială medie (MAP) de 60-75 mmHg pentru a reduce forța de ejecție a sângelui din VS. Terapia de primă linie este cu P-blocante; proprietățile suplimentare de blocare a a

labetalolului îl fac deosebit de util. Blocanții canalelor de calciu care limitează rata, cum ar fi verapamilul sau diltiazem, sunt utilizați dacă blocantele P sunt contraindicate. Nitroprusiatul de sodiu poate fi luat în considerare dacă acestea nu reușesc să controleze BP în mod adecvat.

Reparația endoluminală percutanată sau cu acces minim este uneori posibilă și implică fie „fenestrarea” (perforarea) lamboului intimal astfel încât sângele să se poată întoarce din lumenul fals la cel adevărat (deci decomprimarea primului), fie implantarea unui stent plasat din artera femurală (vezi Fig. 18.82).

Hipertensiune arterială

În cadrul oricărei populații, valorile tensiunii arteriale apar într-un continuum și sunt determinate de factori mecanici, hormonali și de mediu. Prin urmare, orice definiție a hipertensiunii utilizează valori de prag arbitrare în cadrul acestui continuum. TA sistemică crește odată cu vârsta, iar incidența bolilor cardiovasculare (în special accidentul vascular cerebral și boala coronariană) este strâns legată de TA medie la toate vârstele, chiar și atunci când valorile TA sunt în așa-numitul „interval normal”.

Riscurile cardiovasculare asociate cu TA depind de combinația de factori de risc la un individ, cum ar fi vârsta, sexul, greutatea, activitatea fizică, fumatul, antecedentele familiale, colesterolul seric, diabetul zaharat și bolile vasculare preexistente. Astfel, o definiție practică a hipertensiunii este „nivelul de TA la care beneficiile tratamentului depășesc costurile și pericolele”. Clasificarea Societății Britanice de Hipertensiune este furnizată în Caseta 18.85 și este în concordanță cu cele definite de Societatea Europeană de Hipertensiune și Organizația Mondială a Sănătății-Societatea Internațională de Hipertensiune.

Etiologie

În mai mult de 95% din cazuri, o cauză specifică de bază a hipertensiunii arteriale nu poate fi găsită. Despre astfel de pacienți se spune că au hipertensiune arterială esențială. Patogenia nu este clar înțeleasă. Mulți factori pot contribui la dezvoltarea sa, inclusiv disfuncția renală, tonusul vaselor de rezistență periferică, disfuncția endotelială, tonusul autonom, rezistența la insulină și factorii neuroumorali.

18.85 Definiția hipertensiunii arteriale

Obezitatea

Sarcina (preeclampsie)

Boală renală (cap. 17)

Boala renală parenchimoasă, în special glomerulonefrita

Boală endocrină (cap. 20)

Feocromocitom

sindromul Cushing

Hiperaldosteronism primar (sindromul Conn)

Hiperaldosteronism supresibil de glucocorticoizi

Hiperparatiroidism

Acromegalie

Hipotiroidismul primar

Droguri

• de exemplu, contraceptive orale care conțin estrogeni, steroizi anabolizanți, corticosteroizi, AINS, carbenoxolonă, agenți simpatomimetici

Coarctația aortei (p. 632)

Hipertensiunea arterială este mai frecventă la unele grupuri etnice, în special la afro-americani și japonezi, iar aproximativ 40-60% este explicată de factori genetici. Factorii importanți de mediu includ aportul ridicat de sare, consumul intens de alcool, obezitatea, lipsa exercițiilor fizice și creșterea intrauterină afectată. Există puține dovezi că „stresul" cauzează hipertensiune arterială.

În aproximativ 5% din cazuri, se poate dovedi că hipertensiunea arterială este o consecință a unei anumite boli sau anomalii care duce la retenție de sodiu și/sau vasoconstricție periferică (hipertensiune arterială secundară, Caseta 18.86).

Abordarea hipertensiunii arteriale nou diagnosticate

Hipertensiunea arterială este predominant o afecțiune asimptomatică, iar diagnosticul se pune de obicei la examenul de rutină sau când apare o complicație. La adulți se recomandă un control al TA la fiecare 5 ani.

Obiectivele evaluării inițiale a unui pacient cu valori ridicate ale TA sunt:

pentru a obține măsurători precise și reprezentative ale TA

pentru a identifica factorii contributivi și orice cauză subiacentă (hipertensiune arterială secundară)

pentru a evalua alți factori de risc și a cuantifica riscul cardiovascular

pentru a detecta orice complicații (leziuni ale organului țintă) care sunt deja prezente

pentru a identifica comorbiditățile care pot influența alegerea terapiei antihipertensive.

Aceste obiective sunt atinse printr-o anamneză atentă, examen clinic și câteva investigații simple.

Măsurarea tensiunii arteriale

Decizia de a începe terapia antihipertensivă angajează în mod eficient pacientul la un tratament pe tot parcursul vieții, astfel încât valorile TA trebuie să fie cât mai precise posibil.

Măsurătorile trebuie făcute la cel mai apropiat 2 mmHg, în poziția șezând cu brațul sprijinit și repetate după 5 minute de odihnă dacă prima înregistrare este mare (Caseta 18.87). Pentru a evita citirile false de mari la subiecții obezi, manșeta trebuie să conțină o vezică urinară care să cuprindă cel puțin două treimi din circumferința brațului.

Înregistrări ale TA la domiciliu și ambulatoriu

Exercițiile fizice, anxietatea, disconfortul și împrejurimile necunoscute pot duce la o creștere tranzitorie a TA. Sfigmomanometria, în special atunci când este efectuată de un medic, poate provoca o creștere nereprezentativă a TA, care a fost denumită hipertensiune „cu haină albă", iar până la 20% dintre pacienții cu hipertensiune arterială aparentă din clinică pot avea o TA normală atunci când este înregistrată de dispozitivele automate utilizate la domiciliu. Riscul de boli cardiovasculare la acești pacienți este mai mic decât cel la pacienții cu hipertensiune arterială susținută, dar mai mare decât la subiecții normotensivi.

O serie de măsurători automate ambulatorie ale TA, obținute în 24 de ore sau mai mult, oferă un profil mai bun decât un număr limitat de citiri clinice și se corelează mai strâns cu dovezile de afectare a organelor țintă decât măsurătorile ocazionale ale TA. Pragurile și țintele de tratament (vezi Caseta 18.93, p. 611) trebuie totuși ajustate în jos, deoarece ambulatoriile

calibrat corespunzător

Măsurați tensiunea arterială în șezut în mod obișnuit, cu TA suplimentară în picioare la pacienții vârstnici și diabetici și la cei cu posibilă hipotensiune arterială posturală

Scoateți hainele strânse de pe braț

Susține brațul la nivelul inimii

Folosiți o manșetă de dimensiune adecvată (vezica urinară trebuie să cuprindă mai mult de două treimi din braț)

Coborâți presiunea încet (2 mmHg pe secundă)

Citiți TA cu cel mai apropiat 2 mmHg

Utilizați faza V (dispariția sunetelor) pentru a măsura TA diastolică

• Efectuați două măsurători la fiecare vizită. Citirile TA sunt sistematic mai mici (aproximativ 12/7 mmHg) decât măsurătorile clinice. Pentru a ghida deciziile de management, ar trebui utilizată BP ambulatorie medie în timpul zilei (nu 24 de ore sau noaptea).

Pacienții își pot măsura propria TA la domiciliu folosind o gamă de dispozitive semi-automate disponibile în comerț. Valoarea unor astfel de măsurători este mai puțin bine stabilită și depinde de mediul și momentul citirilor măsurate. Măsurătorile TA la domiciliu sau ambulatoriu sunt deosebit de utile la pacienții cu TA neobișnuit de labilă, cei cu hipertensiune arterială refractară, cei care pot avea hipotensiune arterială simptomatică și cei la care se suspectează hipertensiune arterială cu haină albă.

Istorie

Istoricul familial, stilul de viață (exercițiu fizic, consumul de sare, obiceiul de fumat) și alți factori de risc trebuie înregistrate. O anamneză atentă va identifica acei pacienți cu hipertensiune arterială indusă de droguri sau alcool și poate provoca simptomele altor cauze de hipertensiune secundară, cum ar fi feocromocitomul (dureri de cap paroxistice, palpitații și transpirații, p. 781) sau complicații precum boala coronariană (de exemplu, angina pectorală, dispneea).

Examinare

Întârzierea radio-femurală (coarctația aortei; vezi Fig. 18.97, p. 632), rinichii măriți (boală polichistică de rinichi), bătăi abdominale (stenoza arterei renale) și faciesul și habitusul caracteristic sindromului Cushing sunt toate exemple de semne fizice care pot ajuta la identificarea cauzelor de hipertensiune secundară.18. Examenul poate dezvălui, de asemenea, caracteristici ale unor factori de risc importanți, cum ar fi obezitatea centrală și hiperlipidemia (xantoamele tendonului și așa mai departe). Cele mai multe semne anormale se datorează complicațiilor hipertensiunii.

Descoperirile nespecifice pot include hipertrofia ventriculară stângă (umflarea apicală), accentuarea componentei aortice a celui de-al doilea zgomot cardiac și un al patrulea zgomot cardiac. Fundurile optice sunt adesea anormale (vezi Fig. 18.83 de mai jos) și pot exista dovezi de aterom generalizat sau de complicații specifice, cum ar fi anevrismul de aortă sau boala vasculară periferică.

Leziuni ale organelor țintă

Efectele adverse ale hipertensiunii asupra organelor pot fi adesea detectate clinic.

Vasele de sânge

În arterele mai mari (> 1 mm în diametru), lamina elastică internă este îngroșată, mușchiul neted este hipertrofiat și se depune țesut fibros. Vasele se dilată și devin sinuoase, iar pereții lor devin mai puțin adaptabili. În arterele mai mici (< 1 mm), în perete apare arterioscleroza hialină, lumenul se îngustează și se pot dezvolta anevrisme. Se dezvoltă aterom larg răspândit și poate duce la boli coronariene și cerebrovasculare, în special dacă sunt prezenți alți factori de risc (de exemplu fumatul, hiperlipidemie, diabet).

Aceste modificări structurale ale sistemului vascular perpetuează și agravează adesea hipertensiunea arterială prin creșterea rezistenței vasculare periferice și reducerea fluxului sanguin renal, activând astfel axa renină-angiotensină-aldosteron (p. 547).

Hipertensiunea arterială este un factor de risc major în patogeneza anevrismului de aortă și a disecției de aortă.

Sistemul nervos central

Accidentul vascular cerebral este o complicație frecventă a hipertensiunii arteriale și poate fi cauzată de hemoragie cerebrală sau infarct. Ateromul carotidian și AIT sunt mai frecvente la pacienții hipertensivi. Hemoragia subarahnoidiană este, de asemenea, asociată cu hipertensiunea arterială.

Encefalopatia hipertensivă este o afecțiune rară caracterizată prin TA crescută și simptome neurologice, inclusiv tulburări tranzitorii ale vorbirii sau vederii, parestezii, dezorientare, convulsii și pierderea cunoștinței. Edemul papilar este frecvent. O scanare CT a creierului arată adesea hemoragie în și în jurul ganglionilor bazali; cu toate acestea, deficitul neurologic este de obicei reversibil dacă hipertensiunea este controlată corespunzător.

Retină

Fundii optici relevă o gradare a modificărilor legate de severitatea hipertensiunii arteriale; Prin urmare, fundoscopia poate oferi o indicație a leziunii arteriolare care apare în altă parte (Caseta 18.88).

Exsudatele de „vată” sunt asociate cu ischemie sau infarct retinian și se estompează în câteva săptămâni (Fig. 18.83A). Exsudatele „dure” (depozite mici, albe, dense de lipide) și microanevrismele (hemoragiile „puncte”) sunt mai caracteristice retinopatiei diabetice (vezi Fig. 21.12, p. 829). Hipertensiunea arterială este, de asemenea, asociată cu tromboza venei centrale retiniene (Fig. 18.83B).

Grad 1 Îngroșare arteriolară, tortuozitate și creștere

reflectivitate („cablare argintie”)

Gradul 2 Gradul 1 plus constricția venelor la nivelul arterial

încrucișări („mușcare arteriovenoasă”)

Gradul 3 Gradul 2 plus dovezi de ischemie retiniană

(hemoragii în formă de flacără sau pete și exsudate de „vată”)

Gradul 4 Gradul 3 plus edem papilar

inima

Mortalitatea și morbiditatea cardiacă în exces asociate cu hipertensiunea arterială se datorează în mare măsură unei incidențe mai mari a bolii coronariene. Tensiunea arterială ridicată exercită o presiune asupra inimii și poate duce la hipertrofie ventriculară stângă cu o bătaie puternică a apexului și al patrulea zgomot cardiac. ECG sau evidențele ecocardiografice ale hipertrofiei ventriculare stângi sunt foarte predictive pentru complicațiile cardiovasculare și, prin urmare, sunt deosebit de utile în evaluarea riscului.

Fibrilația atrială este frecventă și poate fi cauzată de disfuncția diastolică cauzată de hipertrofia ventriculară stângă sau de efectele bolii coronariene.

Hipertensiunea arterială severă poate provoca insuficiență ventriculară stângă în absența bolii coronariene, în special atunci când funcția renală și, prin urmare, excreția de sodiu, sunt afectate.

Rinichi

Hipertensiunea arterială de lungă durată poate provoca proteinurie și insuficiență renală progresivă (p. 478) prin deteriorarea vascularizației renale.

Hipertensiune arterială în fază „malignă” sau „accelerată”.

Această afecțiune rară poate complica hipertensiunea arterială de orice etiologie și se caracterizează prin leziuni microvasculare accelerate cu necroză în pereții arterelor mici și arteriolelor („necroză fibrinoidă”) și prin tromboză intravasculară. Diagnosticul se bazează pe dovezi de TA crescută și afectarea rapidă progresivă a organelor, cum ar fi retinopatia (gradul 3 sau 4), disfuncția renală (în special proteinuria) și/sau encefalopatia hipertensivă (vezi mai sus). Poate apărea insuficiență ventriculară stângă și, dacă aceasta nu este tratată, decesul are loc în câteva luni.

Investigatii

Toți pacienții hipertensivi trebuie supuși unui număr limitat de investigații (caseta 18.89). Investigații suplimentare sunt adecvate la pacienții selectați (caseta 18.90).

management

Cuantificarea riscului cardiovascular

Unicul obiectiv al terapiei antihipertensive este reducerea incidenței evenimentelor cardiovasculare adverse, în special a bolii coronariene, accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă. Studiile controlate randomizate au demonstrat că terapia antihipertensivă poate reduce incidența accidentului vascular cerebral și, într-o măsură mai mică, a bolii coronariene (caseta 18.91). Beneficiile relative (reducerea cu aproximativ 30% a riscului de accident vascular cerebral și reducerea cu 20% a riscului de boală coronariană) sunt similare în toate grupurile de pacienți,

18.89 Hipertensiune arterială: investigarea tuturor pacienţilor

Analize de urină pentru sânge, proteine și glucoză

Ureea din sânge, electroliții și creatinina

NB: alcaloza hipokaliemică poate indica hiperaldosteronism primar, dar se datorează de obicei terapiei diuretice

Glicemia

Colesterolul seric total și HDL

Testele funcției tiroidiene

ECG cu 12 derivații (hipertrofie ventriculară stângă, boală coronariană)

EBM 18,91 Beneficiul terapiei medicamentoase antihipertensive

„S-a demonstrat că diureticele sau ^-blocantele reduc riscul de boală coronariană cu 16%, accidentul vascular cerebral cu 38%, decesul cardiovascular cu 21% și toate cauzele de mortalitate cu 13%. Efectele inhibitorilor ECA și ale antagoniştilor de calciu sunt similare. NNTB variază foarte mult, în funcție de riscul de referință absolut al bolilor cardiovasculare.

• Colaborarea trialiştilor pentru tratamentul pentru scăderea tensiunii arteriale. Lancet 2003; 362:1527-1535.

(HDL = lipoproteine de înaltă densitate)

18.90 Hipertensiune arterială: investigarea pacienţilor selectaţi

Radiografie toracică: pentru a detecta cardiomegalia, insuficiența cardiacă, coarctația aortei

Înregistrare ambulatorie a tensiunii arteriale: pentru a evalua hipertensiunea la limită sau „cu haină albă”.

Ecocardiograma: pentru detectarea sau cuantificarea hipertrofiei ventriculare stângi

Ecografia renală: pentru a detecta o posibilă boală renală

Angiografie renală: pentru a detecta sau confirma prezența stenozei arterei renale

Catecolamine urinare: pentru a detecta posibilul feocromocitom (p. 781)

Testul de supresie a cortizolului urinar și a dexametazonei: pentru a detecta un posibil sindrom Cushing (p. 773)

Activitatea reninei plasmatice și aldosteronul: pentru a detecta un posibil aldosteronism primar (p. 780)

astfel încât beneficiul absolut al tratamentului (numărul total de evenimente prevenite) este cel mai mare la cei cu cel mai mare risc. De exemplu, pentru a extrapola din studiul Mild Hypertension Council (MRC) (1985), 566 de pacienți tineri ar trebui tratați cu bendroflumetiazid timp de 1 an pentru a preveni 1 accident vascular cerebral, în timp ce în studiul MRC de tratament antihipertensiv la vârstnici (1992), 1 accident vascular cerebral a fost prevenit pentru fiecare 28 de ani de pacienți tratați.

O estimare oficială a riscului cardiovascular absolut, care ia în considerare toți factorii de risc relevanți, poate ajuta la determinarea dacă beneficiile probabile ale terapiei vor depăși costurile și pericolele acesteia. În acest scop sunt disponibili o varietate de algoritmi de risc (vezi Fig. 18.62, p. 582). Cea mai mare parte a excesului de morbiditate și mortalitate asociate cu hipertensiunea arterială este atribuită bolii coronariene și, prin urmare, multe ghiduri de tratament se bazează pe estimări ale riscului de boală coronariană pe 10 ani. Riscul cardiovascular total poate fi estimat prin înmulțirea riscului de boală coronariană cu 4/3 (adică dacă riscul de boală coronariană este de 30%, riscul cardiovascular este de 40%). Valoarea acestei abordări poate fi ilustrată prin compararea celor două cazuri ipotetice de la pagina 582.

Pragul de intervenție

TA sistolică și TA diastolică sunt ambele predictori puternici ai riscului cardiovascular. Prin urmare, ghidurile de management ale Societății Britanice de Hipertensiune utilizează ambele citiri, iar tratamentul ar trebui inițiat dacă depășesc pragul dat (Fig. 18.84).

Pacienții cu diabet zaharat sau cu boli cardiovasculare prezintă un risc deosebit de mare și pragul de inițiere a terapiei antihipertensive este, prin urmare, mai mic (> 140/90 mmHg) la aceste grupuri de pacienți. Pragurile de tratament la vârstnici sunt aceleași ca și la pacienții mai tineri (Caseta 18.92).

Țintele de tratament

Sa constatat că TA optimă pentru reducerea evenimentelor cardiovasculare majore este de 139/83 mmHg și chiar mai mică la pacienții cu diabet zaharat. Mai mult, reducerea TA sub acest nivel nu dăunează. Țintele sugerate de Societatea Britanică de Hipertensiune (Casa 18.93) sunt ambițioase. Au fost concepute strategii de îngrijire primară pentru a îmbunătăți screening-ul și detectarea hipertensiunii care, în trecut, a rămas nedetectată la până la jumătate dintre persoanele afectate. Aplicarea noilor ghiduri ar trebui să ajute la stabilirea

pacienților cu un tratament adecvat și să permită intensificarea în cazul în care modificarea stilului de viață și terapia medicamentoasă de primă linie nu reușesc să controleze TA la pacienți.

Pacienții care urmează terapie antihipertensivă necesită urmărire la intervale de 3 luni pentru a monitoriza TA, a minimiza efectele secundare și pentru a consolida sfaturile privind stilul de viață.

Terapie non-medicamentală

Măsurile adecvate ale stilului de viață pot evita necesitatea terapiei medicamentoase la pacienții cu hipertensiune la limită, pot reduce doza și/sau numărul de medicamente necesare la pacienții cu hipertensiune arterială stabilită și pot reduce direct riscul cardiovascular.

Corectarea obezității, reducerea consumului de alcool, restricționarea consumului de sare, efectuarea de exerciții fizice regulate și creșterea consumului de fructe și legume pot reduce TA. În plus, renunțarea la fumat, consumul de pește gras și adoptarea unei diete sărace în grăsimi saturate pot produce reduceri suplimentare ale riscului cardiovascular.

18.92 Hipertensiunea la bătrânețe

Prevalență: afectează mai mult de jumătate din toate persoanele cu vârsta peste 60 de ani (inclusiv hipertensiunea sistolica izolată).

Riscuri: hipertensiunea arterială este cel mai important factor de risc pentru IM, insuficiență cardiacă și accident vascular cerebral la persoanele în vârstă.

Beneficiul tratamentului: beneficiul absolut al terapiei este cel mai mare la persoanele în vârstă (cel puțin până la vârsta de 80 de ani).

BP țintă: similar cu cel pentru pacienții mai tineri.

Toleranță la tratament: antihipertensivele sunt tolerate la fel ca și la pacienții mai tineri.

Medicament de elecție: tiazide în doză mică, dar, în prezența unei boli coexistente (de exemplu, gută, diabet), alți agenți pot fi mai adecvați.

18.93 Tensiunea arterială țintă optimă1

Medicamente antihipertensive

Tiazide și alte diuretice. Mecanismul de acțiune al acestor medicamente este incomplet înțeles și poate dura până la o lună pentru ca efectul maxim să fie observat. O doză zilnică adecvată este 2,5 mg bendroflumetiazid sau 0,5 mg ciclopentiazidă. Diureticele de ansă mai puternice, cum ar fi furosemidul (40 mg pe zi) sau bumetanida (1 mg pe zi), au puține avantaje față de tiazide în tratamentul hipertensiunii arteriale, cu excepția cazului în care există insuficiență renală substanțială sau sunt utilizate în asociere cu un inhibitor ECA.

inhibitori ai ECA. Inhibitorii ECA (de exemplu enalapril 20 mg pe zi, ramipril 5-10 mg pe zi sau lisinopril 10-40 mg pe zi) inhibă conversia angiotensinei I în angiotensină II și sunt de obicei bine tolerați. Acestea trebuie utilizate cu grijă deosebită la pacienții cu insuficiență renală sau stenoză a arterei renale, deoarece pot reduce presiunea de filtrare în glomeruli și pot precipita insuficiența renală. Electroliții și creatinina trebuie verificate înainte și la 1-2 săptămâni după începerea terapiei. Efectele secundare includ hipotensiune arterială la prima doză, tuse, erupție cutanată, hiperkaliemie și disfuncție renală.

Blocante ale receptorilor de angiotensină. Blocante ale receptorilor de angiotensină (de exemplu irbesartan 150-300 mg pe zi, valsartan

40-160 mg pe zi) blochează receptorul angiotensinei II tip I și au efecte similare cu inhibitorii ECA; cu toate acestea, nu provoacă tuse și sunt mai bine tolerate.

Antagoniști ai canalelor de calciu. Dihidropiridinele (de exemplu amlodipină 5-10 mg pe zi, nifedipină 30-90 mg pe zi) sunt medicamente antihipertensive eficiente și de obicei bine tolerate, care sunt deosebit de utile la persoanele în vârstă. Efectele secundare includ înroșirea feței, palpitațiile și retenția de lichide. Antagoniștii canalelor de calciu care limitează viteza (de exemplu, diltiazem 200-300 mg pe zi, verapamil 240 mg pe zi) pot fi utili atunci când hipertensiunea arterială coexistă cu angina pectorală, dar pot provoca bradicardie. Principalul efect secundar al verapamilului este constipația.

Beta-blocante. Acestea nu mai sunt utilizate ca terapie antihipertensivă de primă linie, cu excepția pacienților cu altă indicație pentru medicament (de exemplu angina pectorală). Metoprololul (100-200 mg pe zi), atenololul (50-100 mg pe zi) și bisoprololul (5-10 mg pe zi) blochează preferabil adrenoreceptorii p1 cardiaci, spre deosebire de adrenoreceptorii P2 care mediază vasodilatația și bronhodilatația.

Labetalol și carvedilol. Labetalolul (200 mg-2,4 g pe zi în doze divizate) și carvedilolul (6,25-25 mg de două ori pe zi) sunt antagoniști combinați ai receptorilor P și a-

adrenergici, care sunt uneori mai eficienți decât blocanții P puri. Labetalolul poate fi utilizat ca perfuzie în hipertensiunea în fază malignă (vezi mai jos).

Alte medicamente. Pot fi utilizate o varietate de vasodilatatoare. Acestea includ antagoniștii receptorilor a1-adrenergici (a-blocante), cum ar fi prazosin (0,5-20 mg pe zi, în doze divizate), indoramin (25-100 mg de două ori pe zi) și doxazosin (1-16 mg pe zi) și medicamente care acţionează direct asupra muşchilor netezi vasculari, cum ar fi hidralazina (25-10 mg pe zi) și minoxidil (25-10 mg pe zi). Efectele secundare includ prima doză și hipotensiune arterială posturală, cefalee, tahicardie și retenție de lichide. De asemenea, minoxidilul provoacă creșterea părului facial și, prin urmare, este nepotrivit pentru femei.

Alegerea medicamentului antihipertensiv

Studiile care au comparat tiazidele, antagoniştii de calciu, inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor de angiotensină nu au arătat diferenţe consistente în ceea ce priveşte rezultatul, eficacitatea, efectele secundare sau calitatea vieţii. Beta-blocantele, care prezentau anterior ca terapie de primă linie în ghiduri, au o bază de dovezi mai slabă (vezi Caseta 18.91). Alegerea terapiei antihipertensive este inițial dictată de vârsta pacientului și de originea etnică, deși costul și comoditatea vor influența exact medicamentul și preparatul utilizat. Răspunsul la terapia inițială și efectele secundare ghidează tratamentul ulterior. Condițiile comorbide au, de asemenea, o influență asupra selecției inițiale a medicamentelor (caseta 18.94); de exemplu, un P-blocant ar putea fi cel mai potrivit tratament pentru un pacient cu angină. Diureticele tiazidice și antagoniștii canalelor de calciu dihidropiridină sunt cele mai potrivite medicamente pentru tratamentul persoanelor în vârstă.

Deși unii pacienți pot fi tratați cu un singur medicament antihipertensiv, este adesea necesară o combinație de medicamente pentru a obține un control optim al TA (Fig. 18.85). Terapia combinată poate fi de dorit din alte motive; de exemplu, terapia cu doze mici cu două medicamente poate produce mai puține efecte nedorite decât tratamentul cu doza maximă a unui singur medicament. Unele combinații de medicamente au acțiuni complementare sau sinergice; de exemplu, tiazidele cresc activitatea sistemului reniangiotensină, în timp ce inhibitorii ECA o blochează.

Tratamentul de urgență al hipertensiunii în fază accelerată sau malignă

În hipertensiunea în fază accelerată, scăderea prea rapidă a TA poate compromite perfuzia tisulară (datorită autoreglării modificate) și poate provoca leziuni cerebrale, inclusiv orbire occipitală și precipita insuficiență coronariană sau renală. Chiar și în prezența insuficienței cardiace sau a encefalopatiei hipertensive, o reducere controlată la un nivel de aproximativ 150/90 mmHg pe o perioadă de 24-48 de ore este ideală.

La majoritatea pacienților, este posibil să se evite terapia parenterală și să se țină sub control TA prin repaus la pat și terapie medicamentoasă orală. Labetalol intravenos sau intramuscular (2 mg/min până la maximum 200 mg), trinitrat de gliceril intravenos (0,6-1,2 mg/oră), hidralazină intramusculară (alicote de 5 sau 10 mg repetate la intervale de jumătate de oră) și nitroprusiatul de sodiu intravenos (0,3-1,0 mg/h) sunt toate eficiente, de preferință, greutate corporală/pmin. într-o unitate cu dependență ridicată.

Hipertensiune arterială refractară

Cauzele comune ale eșecului tratamentului în hipertensiune arterială sunt neaderarea la terapia medicamentoasă, terapia inadecvată și nerecunoașterea unei cauze de bază, cum ar fi

stenoza arterei renale sau feocromocitom; dintre acestea, primul este de departe cel mai răspândit. Nu există o soluție ușoară la problemele de complianță, dar schemele de tratament simple, încercările de a îmbunătăți relația cu pacientul și supravegherea atentă pot ajuta.

Terapie medicamentoasă adjuvantă

Aspirină. Terapia antiplachetă este un mijloc puternic de reducere a riscului cardiovascular, dar poate provoca sângerări, în special hemoragie intracerebrală, la un număr mic de pacienți. Se crede că beneficiile depășesc riscurile la pacienții hipertensivi cu vârsta de 50 de ani sau peste care au TA bine controlată și fie leziuni ale organelor țintă, diabet sau un risc de boală coronariană pe 10 ani de cel puțin 15% (sau risc de boală cardiovasculară la 10 ani de cel puțin 20%).

Statine. Tratarea hiperlipidemiei poate produce o reducere substanțială a riscului cardiovascular. Aceste medicamente sunt puternic indicate la pacienții care au boala vasculară stabilită sau hipertensiune arterială cu un risc ridicat (cel puțin 20% în 10 ani) de a dezvolta boli cardiovasculare (p. 583).

BOLI ALE VALVELE INIMII

O valvă bolnavă poate fi îngustată (stenozată) sau poate să nu se închidă adecvat și astfel să permită regurgitarea sângelui. „Incompetență” este un termen mai puțin precis pentru regurgitare sau reflux și ar trebui evitat. Caseta 18.95 prezintă principalele cauze ale bolii valvulare.

Ecocardiografia Doppler este cea mai utilă tehnică pentru evaluarea bolii valvulare cardiace (p. 536), dar poate detecta și anomalii minore și chiar „fiziologice”, de exemplu insuficiența mitrală banală. Boala valvelor cardiace poate progresa în timp și pacienții selectați necesită o revizuire regulată la fiecare 1 sau 2 ani, pentru a se asigura că deteriorarea este detectată înainte de apariția complicațiilor, cum ar fi insuficiența cardiacă. Pacienții cu boală valvulară sunt susceptibili la endocardită bacteriană, care poate fi prevenită printr-o bună igienă dentară. Utilizarea de rutină a

Regurgitare valvulară

Congenital

Cardita reumatismala acuta

Cardita reumatismala cronica

Endocardita infecțioasă

Dilatarea inelului valvei (de exemplu, cardiomiopatie dilatată)

Stenoza valvulară

Congenital

Cardita reumatică

profilaxia antibiotică în perioadele de bacteriemie, de exemplu, extracția dentară, nu mai este recomandată.

Boală cardiacă reumatică

Febră reumatică acută

Incidență și patogeneză

Febra reumatică acută afectează de obicei copiii (cel mai frecvent între 5 și 15 ani) sau adulții tineri și a devenit foarte rară în Europa de Vest și America de Nord. Cu toate acestea, rămâne endemic în anumite părți ale Asiei, Africii și Americii de Sud, cu o incidență anuală în unele țări de peste 100 la 100 000 și este cea mai frecventă cauză a bolilor cardiace dobândite în copilărie și adolescență.

Afecțiunea este declanșată de un răspuns întârziat mediat imun la infecția cu tulpini specifice de streptococi de grup A, care au antigene care pot reacționa încrucișat cu miozina cardiacă și proteina membranei sarcolemale. Anticorpii produși împotriva antigenelor streptococice provoacă inflamații la nivelul endocardului, miocardului și pericardului, precum și articulațiilor și pielii. Din punct de vedere histologic, degenerarea fibrinoidă este observată în colagenul țesuturilor conjunctive. Nodulii Aschoff sunt patognomonici și apar numai în inimă. Sunt compuse din celule gigantice multinucleate, inconjurate de macrofage si limfocite T, si nu sunt vazute pana in fazele subacute sau cronice ale carditei reumatice.

Caracteristici clinice

Febra reumatismala acuta este o afectiune multisistemica care se prezinta de obicei cu febra, anorexie, letargie si dureri articulare, la 2-3 saptamani dupa un episod de faringita streptococica. Cu toate acestea, este posibil să nu existe antecedente de durere în gât. Artrita apare la aproximativ 75% dintre pacienți. Alte caracteristici includ erupții cutanate, cardită și modificări neurologice (Fig. 18.86). Diagnosticul, făcut folosind criteriile Jones revizuite (caseta 18.96), se bazează pe două sau mai multe manifestări majore, sau una majoră și două sau mai multe manifestări minore, împreună cu dovezi ale infecției streptococice anterioare. Doar aproximativ 25% dintre pacienți vor avea o cultură pozitivă pentru streptococul de grup A la momentul diagnosticului deoarece există o perioadă de latentă între infecție și prezentare. Dovezile serologice ale infecției recente cu un titru crescut de anticorpi antistreptolizin O (ASO) sunt de ajutor. Un diagnostic prezumtiv de febră reumatică acută poate fi pus fără

ardita

Dispneea (CCF) Sincopă

Pericardită (durere, frecare) Suflu Carey Coombs Insuficiență aortică sau mitrală

Blocul cardiac

Manifestări majore

Cardită • Eritem marginat

Poliartrita • Noduli subcutanati

Coreea

Manifestări minore

Febră • VSH sau CRP crescut

Artralgie • Leucocitoză

Febră reumatică anterioară • Bloc AV de gradul I

Plus

Dovezi justificative ale infecției streptococice anterioare: scarlatina recentă, antistreptolizină O crescută sau alt titru de anticorpi streptococici, cultură pozitivă a gâtului

NB Dovezile infecției recente cu streptococ sunt deosebit de importante dacă există o singură manifestare majoră.

dovezi de infecție streptococică anterioară în cazuri de coree izolată sau pancardită, dacă au fost excluse alte cauze ale acestora. În cazurile de boală reumatică a inimii stabilite sau de febră reumatică anterioară, un diagnostic de febră reumatică acută poate fi pus doar pe baza prezenței mai multor criterii minore și a dovezilor de faringită streptococică de grup A precedentă.

Cardita

O „pancardită” implică în diferite grade endocardul, miocardul și pericardul. Incidența sa scade odată cu vârsta, variind de la 90% la 3 ani până la aproximativ 30% în adolescență. Se poate manifesta prin dificultăți de respirație (din cauza insuficienței cardiace sau a efuziunii pericardice), palpitații sau dureri în piept (de obicei din cauza pericarditei sau pancarditei). Alte caracteristici includ tahicardie,

marirea inimii si suflurile noi sau modificate. Un suflu sistolic moale datorat insuficienței mitrale este foarte frecvent. Un suflu medio-diastolic moale (suflu Carey Coombs) se datorează de obicei valvulitei, cu noduli formându-se pe foilele valvei mitrale. Insuficiența aortică apare în 50% din cazuri, dar valvele tricuspide și pulmonare sunt rareori implicate. Pericardita poate provoca dureri în piept, frecare pericardică și sensibilitate precordială. Insuficiența cardiacă se poate datora disfuncției miocardice sau insuficienței valvulare. Modificările ECG includ de obicei modificări ale undelor ST și T. Uneori apar defecte de conducere și pot provoca sincope.

Artrită

Aceasta este cea mai frecventă manifestare majoră și apare precoce atunci când titrurile de anticorpi streptococici sunt mari. O inflamație acută dureroasă asimetrică și migratoare a articulațiilor mari afectează de obicei genunchii, gleznele, coatele și încheieturile mâinii. Articulațiile sunt implicate într-o succesiune rapidă și sunt de obicei roșii, umflate și sensibile între o zi și 4 săptămâni. Durerea răspunde în mod caracteristic la aspirină; daca nu, diagnosticul este pus la indoiala.

Leziuni cutanate

Eritemul marginat apare la mai puțin de 5% dintre pacienți. Leziunile încep ca macule roșii care se estompează în centru, dar rămân roșii la margini și apar în principal pe trunchi și extremitățile proximale, dar nu și pe față. Inelele roșii sau „marginile” rezultate se pot coalesce sau se pot suprapune (vezi Fig. 18.86). Noduli subcutanați apar la 5-7% dintre pacienți. Sunt mici (0,5-2,0 cm), ferme și nedureroase și se simt cel mai bine pe suprafețele extensoare ale oaselor sau tendoanelor. Ele apar de obicei la mai mult de 3 săptămâni de la debutul altor manifestări și, prin urmare, ajută la confirmarea mai degrabă decât la

stabilirea diagnosticului. Alte manifestări sistemice sunt rare, dar includ pleurezia, revărsatul pleural și pneumonia.

Coreea lui Sydenham (dansul Sf. Vitus)

Aceasta este o manifestare neurologică tardivă care apare la cel puțin 3 luni de la episodul de reumatismă acută, când toate celelalte semne pot să fi dispărut. Apare în până la o treime din cazuri și este mai frecventă la femei. Labilitatea emoțională poate fi prima trăsătură și este de obicei urmată de mișcări coreiforme, involuntare, fără scop ale mâinilor, picioarelor sau feței. Vorbirea poate fi explozivă și opritoare. Recuperarea spontană are loc de obicei în câteva luni. Aproximativ un sfert dintre pacienții afectați vor dezvolta o boală valvulară reumatică cronică.

Investigatii

ESR și CRP sunt utile pentru monitorizarea progresului bolii (caseta 18.97). Culturi pozitive pe tampon gât sunt obținute doar în 10-25% din cazuri. Titrurile ASO sunt normale la o cincime din cazurile adulte de febră reumatică și majoritatea cazurilor de coree. Ecocardiografia arată în mod obișnuit insuficiență mitrală cu dilatarea inelului mitral și prolaps al foiței mitrale anterioare și poate prezenta, de asemenea, insuficiență aortică și revărsat pericardic.

Managementul atacului acut

O singură doză de benzil penicilină (1,2 milioane U IM) sau fenoximetilpenicilină orală (250 mg de 4 ori pe zi timp de 10 zile) trebuie administrată la diagnostic pentru a elimina

18.97 Investigatii in reumatisma acuta

Dovezi ale unei boli sistemice (nespecifice)

Leucocitoză, VSH crescut și CRP

Dovezi ale infecției streptococice anterioare (specifice)

Cultură cu tampon de gât: streptococi hemolitici de grup A (de asemenea de la membrii familiei și contacte)

Anticorpi antistreptolizină O (titruri ASO): titruri în creștere sau niveluri > 200 U (adulți) sau > 300 U (copii)

Dovezi de cardită

Radiografia toracică: cardiomegalie; congestie pulmonară

ECG: bloc AV de gradul I și rar de gradul II; caracteristicile pericarditei; inversarea undei T; reducerea tensiunilor QRS

Ecocardiografie: dilatație cardiacă și anomalii valvulare

orice infecție streptococică reziduală. Dacă pacientul este alergic la penicilină, se poate folosi eritromicina sau o cefalosporină. Tratamentul este apoi direcționat către limitarea leziunilor cardiace și ameliorarea simptomelor.

Repaus la pat și terapie de susținere

Repausul la pat este important, deoarece reduce durerile articulare și reduce sarcina de muncă cardiacă. Durata ar trebui să fie ghidată de simptome, împreună cu temperatura, numărul de leucocite și VSH și trebuie continuată până când acestea s-au stabilit. Pacienții pot reveni apoi la activitatea fizică normală, dar exercițiile fizice intense trebuie evitate la cei care au avut cardită.

Insuficiența cardiacă trebuie tratată după cum este necesar. Unii pacienți, în special cei aflați la începutul adolescenței, dezvoltă o formă fulminantă a bolii cu insuficiență mitrală severă și, uneori, insuficiență aortică concomitentă. Dacă insuficiența cardiacă în aceste cazuri nu răspunde la tratamentul medical, înlocuirea valvei poate fi necesară și este adesea asociată cu o scădere dramatică a activității reumatismale. Blocul AV este rareori progresiv, iar inserarea stimulatorului cardiac este rareori necesară.

Aspirină

Acest lucru ameliorează de obicei simptomele artritei rapid și un răspuns în 24 de ore ajută la confirmarea diagnosticului. O doză inițială rezonabilă este de 60 mg/kg greutate corporală/zi, împărțită în șase doze. La adulți, pot fi necesare 100 mg/kg pe zi până la limitele de toleranță sau maximum 8 g pe zi. Toxicitatea ușoară include greață, tinitus și surditate; vărsăturile, tahipneea și acidoza sunt mai grave. Aspirina ar trebui continuată până când VSH a scăzut și apoi încetată treptat.

Corticosteroizi

Acestea produc o ameliorare simptomatică mai rapidă decât aspirina și sunt indicate în cazurile cu cardită sau artrită severă. Nu există dovezi că steroizii pe termen lung sunt benefice. Prednisolonul (1,0-2,0 mg/kg pe zi în doze divizate) trebuie continuat până când VSH este normal și apoi oprit.

Prevenție secundară

Pacienții sunt susceptibili la alte atacuri de febră reumatică dacă apare o altă infecție streptococică, iar profilaxia pe termen lung cu penicilină trebuie administrată sub formă de penicilină benzatinică (1,2 milioane U IM lunar), dacă

complianța este în dubiu sau fenoximetilpenicilină orală (250 mg de două ori pe zi). Sulfadiazina sau eritromicina pot fi utilizate dacă pacientul este alergic la penicilină;

sulfonamidele previn infecția, dar nu sunt eficiente în eradicarea streptococilor de grup A. Alte crize de febră reumatică sunt neobișnuite după vârsta de 21 de ani, când tratamentul poate fi oprit. Cu toate acestea, ar trebui extins dacă un atac a avut loc în ultimii 5 ani, sau dacă pacientul locuiește într-o zonă cu prevalență ridicată sau are o ocupație (ex. predare) cu expunere mare la infecția streptococică. La cei cu boală de inimă reziduală, profilaxia trebuie să continue până la 10 ani după ultimul episod sau la 40 de ani, oricare dintre acestea este mai târziu. Profilaxia antibiotică pe termen lung previne un nou atac de febră reumatică acută, dar nu protejează împotriva endocarditei infecțioase.

Boală cardiacă reumatică cronică

Boala valvulară cronică se dezvoltă la cel puțin jumătate dintre cei afectați de febră reumatică cu cardită. Două treimi din cazuri apar la femei. Unele episoade de febră reumatică trec nerecunoscute și este posibil să se obțină doar un istoric de febră reumatică sau coree la aproximativ jumătate din toți pacienții cu boală reumatică cronică de inimă.

Valva mitrală este afectată în peste 90% din cazuri; valva aortică este următoarea cel mai frecvent implicată, urmată de valva tricuspidiană și apoi de valva pulmonară. Stenoza mitrală izolată reprezintă aproximativ 25% din toate cazurile, iar alte 40% au stenoză mitrală mixtă și regurgitare. Boala valvulară poate fi simptomatică în timpul formelor fulminante de febră reumatică acută, dar poate rămâne asimptomatică mulți ani.

Patologie

Principalul proces patologic în cardiopatia reumatică cronică este fibroza progresivă. Valvulele cardiace sunt afectate predominant, dar implicarea pericardului și a miocardului poate contribui la insuficiență cardiacă și tulburări de conducere. Fuziunea comisurilor valvei mitrale și scurtarea coardelor tendinoase pot duce la stenoză mitrală cu sau fără regurgitare. Modificări similare ale valvelor aortice și tricuspide produc distorsiuni și rigiditate a cuspidelor, ducând la stenoză și regurgitare. Odată ce o valvă a fost deteriorată, tensiunile hemodinamice modificate perpetuează și extind afectarea, chiar și în absența unui proces reumatic continuu. umplerea ventriculară devine mai dependentă de contracția atriului stâng.

Orice creștere a frecvenței cardiace scurtează diastola atunci când valva mitrală este deschisă și produce o creștere suplimentară a presiunii atriale stângi. Situațiile care necesită o creștere a debitului cardiac cresc și presiunea atrială stângă, astfel încât exercițiile fizice și sarcina sunt prost tolerate.

Orificiul valvei mitrale este în mod normal de aproximativ 5 cm2 în diastola și poate fi redus la 1 cm2 în stenoza mitrală severă. Pacienții rămân de obicei asimptomatici până când stenoza este mai mică de 2 cm2. Reducerea complianței pulmonare, din cauza congestiei venoase pulmonare cronice, contribuie la lipsa de aer, iar un debit cardiac scăzut poate provoca oboseală.

Fibrilația atrială din cauza dilatației progresive a LA este foarte frecventă. Debutul său precipită adesea edem pulmonar deoarece tahicardia însoțitoare și pierderea contracției atriale duc la o deteriorare hemodinamică marcată cu o creștere rapidă a presiunii atriale stângi. În schimb, o creștere mai treptată a presiunii atriale stângi tinde să provoace o creștere a rezistenței vasculare pulmonare, ceea ce duce la hipertensiune pulmonară care poate proteja pacientul de edem pulmonar. Hipertensiunea pulmonară duce la hipertrofie și dilatare a ventriculului drept, regurgitare tricuspidiană și insuficiență cardiacă dreaptă.

Mai puțin de 20% dintre pacienți rămân în ritm sinusal; multe dintre acestea au un LA fibrotic mic și hipertensiune pulmonară severă.

Caracteristici clinice

Dispneea legată de efort este de obicei simptomul dominant (Caseta 18.98). Toleranța la efort scade în mod obișnuit foarte lent pe parcursul mai multor ani și adesea pacienții nu apreciază gradul de dizabilitate. În cele din urmă, simptomele apar în repaus. Edemul pulmonar acut sau hipertensiunea pulmonară pot duce la hemoptizie. Toți pacienții cu stenoză mitrală, și în special cei cu fibrilație atrială, sunt expuși riscului de tromboză atrială stângă și tromboembolism sistemic. Înainte de apariția terapiei anticoagulante, emboliile au cauzat un sfert din toate decesele.

18.98 Caracteristici clinice (și cauzele acestora) în stenoza mitrală

Boala valvei mitrale

Stenoza mitrală

Etiologie și fiziopatologie

Stenoza mitrală este aproape întotdeauna de origine reumatică, deși la persoanele în vârstă poate fi cauzată de calcificarea puternică a aparatului valvei mitrale. Există, de asemenea, o formă rară de stenoză mitrală congenitală.

În stenoza mitrală reumatică, orificiul valvei mitrale este lent diminuat prin fibroză progresivă, calcificarea foițelor valvulare și fuziunea cuspidelor și a aparatului subvalvular. Fluxul de sânge de la LA la LV este restricționat și presiunea atrială stângă crește, ceea ce duce la congestie venoasă pulmonară și dispnee. Există dilatarea și hipertrofia LA, și stânga

Dificultăți de respirație (congestie pulmonară)

Oboseală (debit cardiac scăzut)

Edem, ascită (insuficiență cardiacă dreaptă)

Palpitație (fibrilație atrială)

Hemoptizie (congestie pulmonară, embolie pulmonară)

Tuse (congestie pulmonară)

Dureri în piept (hipertensiune pulmonară)

Complicații tromboembolice (de exemplu, accident vascular cerebral, membru ischemic)

Semne

Fibrilatie atriala

Faciesul mitral

Auscultatie

Primul zgomot puternic al inimii, pocnet de deschidere

Suflu medio-diastolic

Crepitații, edem pulmonar, revărsări (creșterea presiunii capilare pulmonare)

Urcarea RV, P2 puternică (hipertensiune pulmonară)

Semnele fizice ale stenozei mitrale sunt adesea găsite înainte de apariția simptomelor, iar recunoașterea lor este de o importanță deosebită în sarcină. Forțele care deschid și închid valva mitrală cresc pe măsură ce presiunea atrială stângă crește. Primul zgomot al inimii (S1) este, prin urmare, puternic și poate fi palpabil (atingerea ritmului apex). Un pocnet de deschidere poate fi auzit și se apropie de al doilea sunet (S2) pe măsură ce stenoza devine mai severă și presiunea atrială stângă crește. Cu toate acestea, primul zgomot al inimii și primul pocnet de deschidere pot fi inaudibile dacă supapa este puternic calcifiată.

Fluxul turbulent produce suflul mediu diastolic cu ton scăzut și uneori un fior (Fig. 18.87). Suflul este accentuat de efort și în timpul sistolei atriale (accentuarea pre-sistolice). La începutul bolii, un suflu pre-sistolic poate fi singura anomalie auscultatoare, dar, la pacienții cu simptome, suflul se extinde de la deschiderea snap până la primul zgomot cardiac. Insuficiența mitrală coexistentă provoacă un suflu pansistolic care iradiază spre axilă.

Hipertensiunea pulmonară poate duce în cele din urmă la hipertrofie și dilatare a ventriculului drept cu insuficiență tricuspidiană secundară, care provoacă un suflu sistolic și „valuri V" gigantice în pulsul venos.

Investigatii

ECG poate arăta fie fibrilație atrială, fie unde P bifide (P mitrală) asociate cu hipertrofia atrială stângă

18.99 Investigatii in stenoza mitrala

(caseta 18.99). O radiografie toracică tipică este prezentată în Figura 18.9 (p. 535). Ecocardiografia Doppler oferă evaluarea definitivă a stenozei mitrale (vezi Fig. 18.87). Cateterismul cardiac este utilizat pentru a evalua condițiile coexistente.

management

Pacienții cu simptome minore trebuie tratați medical. Intervenția prin valvuloplastie cu balon, valvotomie mitrală sau înlocuirea valvei mitrale trebuie luată în considerare dacă pacientul rămâne simptomatic în ciuda tratamentului medical sau dacă se dezvoltă hipertensiune pulmonară.

Management medical

Aceasta constă în anticoagulare pentru a reduce riscul de embolism sistemic, controlul frecvenței ventriculare (digoxină, P-blocante sau antagoniști de calciu limitatori de frecvență) în fibrilația atrială și terapia diuretică pentru controlul congestiei pulmonare. Profilaxia antibiotică împotriva endocarditei infecțioase nu mai este recomandată în mod obișnuit.

Valvuloplastia cu balon mitral și înlocuirea valvei Valvuloplastia este tratamentul de elecție dacă sunt îndeplinite criterii specifice (Caseta 18.100 și Fig. 18.67, p. 587), deși valvotomia mitrală chirurgicală închisă sau deschisă este o alternativă acceptabilă. Pacienții care au suferit valvuloplastie mitrală sau valvotomie trebuie urmăriți la intervale de 1-2 ani, deoarece poate apărea re-stenoză. Simptomele și semnele clinice sunt un ghid pentru severitatea restenozei mitrale, dar ecocardiografia Doppler oferă o evaluare mai precisă.

Înlocuirea valvei este indicată dacă există reflux mitral substanțial sau dacă valva este rigidă și calcifiată (p. 629).

Simptome semnificative Stenoză mitrală izolată

Fără (sau banală) insuficiență mitrală

Aparat mobil de supapă/subvalvă necalcificată pe ecou

LA fără trombi

*Pentru ghiduri cuprinzătoare privind boala valvulară cardiacă, consultați www.acc.org

Insuficiență mitrală

Etiologie și fiziopatologie

Boala reumatică este cauza principală în țările în care febra reumatică este frecventă, dar în alte părți, inclusiv în Marea Britanie, alte cauze sunt mai importante (caseta 18.101). Insuficiența mitrală poate urma, de asemenea, valvotomie sau valvuloplastie mitrală.

Insuficiența mitrală cronică determină dilatarea treptată a LA cu o creștere mică a presiunii și, prin urmare, relativ puține simptome. Cu toate acestea, VS se dilată lent, iar presiunea diastolică și atrială stângă a ventriculului stâng crește treptat ca urmare a supraîncărcării cronice de volum a VS. În schimb, mitrală acută

Prolapsul valvei mitrale

Dilatarea VS și a inelului valvei mitrale (de exemplu, boala coronariană, cardiomiopatie)

Leziuni ale cuspidelor valvulare și ale cordelor (de exemplu, boală reumatică a inimii, endocardită)

Ischemie sau infarct al mușchiului papilar

Infarctul miocardic insuficiența provoacă o creștere rapidă a presiunii atriale stângi (deoarece complianța atrială stângă este normală) și o deteriorare simptomatică marcată.

Prolapsul valvei mitrale

Aceasta este cunoscută și sub denumirea de valvă mitrală „floppy" și este una dintre cele mai frecvente cauze ale insuficienței mitrale ușoare (Fig. 18.88). Este cauzată de anomalii congenitale sau modificări degenerative mixomatoase și, uneori, este o caracteristică a tulburărilor de țesut conjunctiv, cum ar fi sindromul Marfan (p. 603).

În formele sale cele mai ușoare, supapa rămâne competentă, dar se umflă înapoi în atriu în timpul sistolei, provocând un clic mediu sistolic, dar fără suflu. În prezența unei valve regurgitante, clicul este urmat de un suflu sistolic tardiv, care se prelungește pe măsură ce regurgitarea devine mai severă. Un clic nu este întotdeauna audibil și semnele fizice pot varia atât în funcție de postură, cât și de respirație. Alungirea progresivă a cordelor tendinee duce la creșterea insuficienței mitrale, iar dacă apare ruptura cordalei, regurgitarea devine brusc severă. Acest lucru este rar înainte de a cincea sau a șasea decadă de viață.

Prolapsul valvei mitrale este asociat cu o varietate de aritmii tipic benigne, dureri toracice atipice și un risc foarte mic de accident vascular cerebral embolic sau AIT. Cu toate acestea, prognosticul general pe termen lung este bun.

Alte cauze ale insuficienței mitrale

Funcția valvei mitrale depinde de cordele tendinoase și de mușchii lor papilari; dilatarea VS deformează geometria acestora și poate provoca insuficiență mitrală (vezi Caseta 18.101). Cardiomiopatia dilatată și insuficiența cardiacă din boala coronariană sunt cauze comune ale așa-numitei insuficiențe mitrale „funcționale". Endocardita este o cauză importantă a insuficienței mitrale acute.

Caracteristici clinice

Simptomele depind de cât de brusc se dezvoltă regurgitarea (caseta 18.102). Insuficiența mitrală cronică produce un complex de simptome care este similar cu cel al stenozei mitrale, dar insuficiența mitrală cu debut brusc se prezintă de obicei cu edem pulmonar acut.

Jetul regurgitant provoacă un suflu sistolic apical (vezi Fig. 18.88), care iradiază în axilă și poate fi însoțit de un fior. Creșterea fluxului înainte prin valva mitrală provoacă un al treilea zgomot puternic al inimii

18.102 Caracteristici clinice (și cauzele acestora) în insuficiența mitrală

Dispneea (congestia venoasă pulmonară)

Oboseală (debit cardiac scăzut)

Palpitații (fibrilație atrială, creșterea volumului vascular cerebral)

Edem, ascită (insuficiență cardiacă dreaptă)

Semne

Fibrilație/flutter atrială

Cardiomegalie: bataia apex hiperdinamica deplasata

Suflu pansistolic apical ± fior

Moale S1, apical S3

Semne de congestie venoasă pulmonară (crepitații, edem pulmonar, revărsare)

Semne de hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă dreaptă

Atriul stâng dilatat

1
Moale

Suflu pansistolic se aude cel mai bine la apex
și la marginea sternului stâng (diafragma),
iradiază spre axilă

Ventriculul stâng dilatat

Fig. 18.88 Insuficiență mitrală: suflu și val sistolic în presiunea atrială stângă. Primul sunet este normal sau moale și se contopește cu un suflu pansistolic (PSM) care se extinde până la al doilea zgomot cardiac. Un al treilea zgomot cardiac apare cu regurgitare severă. [A] O ecocardiogramă transesofagiană arată prolapsul valvei mitrale, cu o folie bombată spre LA (săgeată). [B] Rezultă un jet de regurgitare mitrală pe Doppler color (săgeată).

și chiar un suflu scurt mijlociu-diastolic. Bătaia apexului se simte activă și balansată din cauza supraîncărcării volumului ventricularului stâng și este de obicei deplasată spre stânga ca urmare a dilatației ventricularului stâng.

Investigatii

Fibrilația atrială este frecventă, ca o consecință a dilatației atriale. La cateterizarea cardiacă (Caseta 18.103), severitatea insuficienței mitrale poate fi evaluată prin ventriculografie stângă și prin mărimea undelor v (sistolice) în traseul de presiune a atriului stâng sau a arterei pulmonare.

management

Regurgitarea mitrală de severitate moderată poate fi tratată medical (caseta 18.104). La toți pacienții cu insuficiență mitrală, postsarcina mare poate agrava gradul de regurgitare, iar hipertensiunea arterială trebuie tratată cu vasodilatatoare, cum ar fi inhibitorii ECA. Pacienții trebuie revizuiți la intervale regulate deoarece agravarea simptomelor, cardiomegalia progresivă sau dovezile ecocardiografice de deteriorare a funcției ventriculare stângi sunt indicații pentru înlocuirea sau repararea valvei mitrale. mitral

18.103 Investigaţii în insuficienţa mitrală

Hipertrofia atrială stângă (dacă nu este în fibrilație atrială)

Hipertrofia ventriculară stângă

Radiografia toracică

LA mărită

LV mărit

Congestie venoasă pulmonară

edem pulmonar (dacă este acut)

Ecou

LA, LV dilatat

VS dinamic (cu excepția cazului în care predomină disfuncția miocardică)

Anomalii structurale ale valvei mitrale (de exemplu prolaps)

Doppler

Detectează și cuantifică regurgitarea

Cateterismul cardiac

LA dilatat, LV dilatat, insuficiență mitrală

Hipertensiune pulmonară

Boala coronariană coexistentă

1

18.104 Managementul medical al insuficienței mitrale

- Diuretice
- Vasodilatatoare, de exemplu inhibitori ai ECA
- Digoxină dacă este prezentă fibrilația atrială
- Anticoagulante dacă este prezentă fibrilația atrială

repararea valvei este utilizată pentru a trata prolapsul valvei mitrale și oferă multe avantaje în comparație cu înlocuirea valvei mitrale, astfel încât acum este recomandată pentru regurgitarea severă, chiar și la pacienții asimptomatici, deoarece rezultatele sunt excelente și reparația precoce previne afectarea ireversibilă a ventriculului stâng. Insuficiența mitrală însoțește adesea dilatația și disfuncția ventriculară care sunt concomitente cu boala coronariană. Dacă astfel de pacienți urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale de bypass coronarian, este o practică obișnuită să se repare valva și să se restabilească funcția valvei mitrale prin introducerea unui inel de anuloplastie pentru a depăși dilatația inelară și

pentru a apropia foile valvei. Poate fi dificil, totuși, să se stabilească dacă problema predominantă este dilatația ventriculară sau insuficiența mitrală. Dacă dilatarea ventriculară este cauza de bază a insuficienței mitrale, atunci repararea sau înlocuirea valvei mitrale poate de fapt înrăutăți funcția ventriculară, deoarece ventriculul nu se mai poate goli în LA de joasă presiune.

Boala valvei aortice

Stenoza aortică

Etiologie și fiziopatologie

Etiologia probabilă depinde de vârsta pacientului (caseta 18.105). În stenoza aortică congenitală, obstrucția este prezentă încă de la naștere sau devine evidentă în copilărie. În cazul valvelor aortice bicuspide, obstrucția poate dura ani să se dezvolte, deoarece valva devine fibrotică și calcifiată. Valva aortică este a doua cel mai frecvent afectată de febra reumatică și, în mod obișnuit, sunt implicate atât valva aortică, cât și valva mitrală. La persoanele în vârstă, o valvă aortică tricuspidă normală din punct de vedere structural poate fi afectată de fibroză și calcifiere, într-un proces similar histologic cu cel al aterosclerozei care afectează peretele arterial. Stenoza semnificativă din punct de vedere hemodinamic se dezvoltă lent, apar de obicei la 30-60 de ani la cei cu boală reumatică, 50-60 la cei cu valve aortice bicuspide și 70-90 la cei cu boală calcificată degenerativă.

Debitul cardiac este inițial menținut cu prețul unui gradient de presiune în creștere constantă pe valva aortică. VS devine din ce în ce mai hipertrofiat și fluxul sanguin coronarian poate fi atunci inadecvat; Prin urmare, pacienții pot dezvolta angină, chiar și în absența bolii coronariene concomitente. Obstrucția fixă a fluxului limitează creșterea debitului cardiac necesar la efort. În cele din urmă, VS nu mai poate depăși obstrucția tractului de ieșire și apare edemul pulmonar. Spre deosebire de pacienții cu stenoză mitrală, care tinde să progreseze foarte lent, cei cu stenoză aortică rămân în mod obișnuit asimptomatici mulți ani, dar se deteriorează rapid atunci când simptomele apar, iar decesul are loc de obicei în 3-5 ani de la acestea.

Sugari, copii, adolescenți

Stenoza aortică congenitală

Stenoza aortică subvalvulară congenitală

Stenoza aortică supravalvulară congenitală

Adulti tineri pana la varsta mijlocie

Calcificarea și fibroza valvei aortice bicuspide congenital

Stenoza aortică reumatică

De vârstă mijlocie până la vârstnici

Stenoza aortică degenerativă senilă

Calcificarea valvei bicuspide

Stenoza aortică reumatică

18.106 Caracteristicile clinice ale stenozei aortice

Caracteristici clinice

Stenoza aortică este de obicei detectată la pacienții asimptomatici la examenul clinic de rutină, dar cele trei simptome cardinale sunt angina pectorală, dispneea și sincopa (Caseta 18.106). Angina apare din cauza solicitărilor crescute ale VS hipertrofiate care lucrează împotriva obstrucției tractului de ieșire de înaltă presiune, ceea ce duce la o nepotrivire între cererea și oferta de oxigen, dar se poate datora și bolii coronariene coexistente, în special la bătrânețe, când afectează peste 50% dintre pacienți. Dificultățile de respirație prin efort sugerează decompensarea cardiacă ca o consecință a supraîncărcării excesive de presiune plasată pe VS. Sincopa apare de obicei la efort atunci când debitul cardiac nu crește pentru a satisface cererea, ceea ce duce la o scădere a TA.

Semnele clinice caracteristice ale stenozei aortice severe sunt prezentate în Caseta 18.106. Un suflu sistolic de ejecție aspru iradiază către gât, cu un al doilea zgomot al inimii, în special la cei cu valve calcifice. Murmurul este adesea asemănat cu un ferăstrău care taie lemnul și poate (mai ales la pacienții mai în vârstă) să aibă o calitate muzicală ca „miauul" unui pescăruș (Fig. 18.89). Severitatea stenozei aortice poate fi dificil de măsurat clinic, deoarece pacienții mai în vârstă cu un sistem arterial „rigid" necompliant pot avea o creștere a carotidei aparent normală în prezența stenozei aortice severe. Gradele mai ușoare de stenoză pot fi dificil de distins de scleroza aortică, în care valva este îngroșată sau calcifiată, dar nu este obstrucționată. Trebuie efectuată o examinare atentă pentru alte leziuni valvulare, în special în bolile reumatice de inimă, când există frecvent o boală mitrală concomitentă.

18.107 Investigatii in stenoza aortica

ECG

Hipertrofia ventriculară stângă (de obicei)

Bloc de ramură stânga

Radiografia toracică

Poate fi normal; uneori VS mărit și aortă ascendentă dilatată pe vedere PA, valvă calcifiată pe vedere laterală

Ecou

Valva calcificată cu deschidere restricționată, VS hipertrofiat (vezi Fig. 18.91)

Doppler

Măsurarea severității stenozei

Detectarea insuficienței aortice asociate

Cateterismul cardiac

În principal pentru a identifica boala coronariană asociată

Poate fi folosit pentru a măsura gradientul dintre VS și aortă

Investigatii

În cazurile avansate, caracteristicile ECG ale hipertrofiei (Caseta 18.107) sunt adesea brute (Fig. 18.90), iar segmentele ST înclinate în jos și inversarea T („modelul de deformare”) sunt observate în derivațiile care reflectă VS. Cu toate acestea, mai ales la bătrânețe, ECG poate fi normal, în ciuda stenozei severe. Ecocardiografia demonstrează deschiderea restrictivă a valvei (Fig. 18.91) iar evaluarea Doppler permite calcularea gradientului sistolic de-a lungul valvei aortice, din care se poate evalua severitatea stenozei (vezi Fig. 18.11, p. 536). La pacienții cu LV afectat, vitezele prin valva aortică pot fi diminuate din cauza unui volum stroke redus, în timp ce atunci când este prezentă regurgitare aortică, vitezele sunt crescute din cauza unui volum stroke crescut. În aceste circumstanțe, aria valvei aortice calculată din măsurători Doppler este o evaluare mai precisă a severității. CT și RMN sunt utile în evaluarea gradului de calcificare a valvei și respectiv stenoză, dar sunt rareori necesare.

management

Indiferent de severitatea stenozei valvulare, pacienții cu stenoză aortică asimptomatică au un prognostic imediat bun și este adecvat un tratament conservator. Acești pacienți ar trebui ținuți sub control, deoarece dezvoltarea anginei, sincopei, simptomele de debit cardiac scăzut sau insuficiența cardiacă au un prognostic prost și reprezintă o indicație pentru o intervenție chirurgicală promptă. În practică, pacienții cu stenoză moderată sau severă sunt evaluați la fiecare 1-2 ani cu ecocardiografie Doppler pentru a depista progresia în severitate; aceasta este mai rapidă la pacienții în vârstă cu valve puternic calcificate.

Pacienții cu stenoză aortică severă simptomatică trebuie să aibă o înlocuire promptă a valvei aortice. Bătrânețe

Incidență: cea mai comună formă de boală valvulară care afectează persoanele foarte în vârstă.

Simptome: o cauză comună de sincopă, angină și insuficiență cardiacă la bătrâni.

Semne: din cauza rigidizării în creștere a arterelor centrale, este posibil să nu fie prezente presiunea scăzută a pulsului și o creștere lentă a pulsului.

Chirurgie: poate avea succes la cei cu vârsta de 80 de ani sau mai mult în absența comorbidității, dar cu o mortalitate operatorie mai mare. Prognosticul fără intervenție chirurgicală este prost odată ce simptomele au apărut.

Tipul de înlocuire a valvei: o supapă biologică este adesea preferabilă uneia mecanice, deoarece aceasta evită necesitatea anticoagulării, iar durabilitatea valvelor biologice depășește de obicei speranța de viață anticipată a pacientului.

nu este o contraindicație pentru înlocuirea valvei și rezultatele sunt foarte bune în centrele cu experiență, chiar și pentru cei peste optzeci de ani (Caseta 18.108). Întârzierea expune pacientul la riscul de moarte subită sau de deteriorare ireversibilă a funcției ventriculare. Unii pacienți cu stenoză aortică severă neagă simptomele și, dacă acest lucru s-ar putea datora unui stil de viață sedentar, un test de efort atent poate dezvălui simptome la efort modest. balonul aortic

valvuloplastia este utilă în stenoza aortică congenitală, dar nu are valoare la pacienții vârstnici cu stenoză aortică calcificată.

Anticoagulantele sunt necesare doar la pacienții care au fibrilație atrială sau cei care au avut o înlocuire valvulară cu o proteză mecanică.

Regurgitare aortică

Etiologie și fiziopatologie

Această afecțiune se datorează bolii cuspidelor valvei aortice sau dilatației rădăcinii aortice (Caseta 18.109). VS se dilată și se hipertrofiază pentru a compensa regurgitarea. Volumul vascular cerebral al VS poate fi în cele din urmă dublat sau triplat, iar arterele majore sunt apoi vizibil pulsatile. Pe măsură ce boala progresează, presiunea diastolică a ventriculului stâng crește și se dezvoltă dificultăți de respirație.

Caracteristici clinice

Până la apariția lipsei de aer, singurul simptom poate fi conștientizarea bătăilor inimii (Caseta 18.110), în special atunci când este întins pe partea stângă, care rezultă din

Cauzele insuficienței aortice

Congenital

• Valva bicuspidiană sau cuspidii disproporționați

Dobândit

Boală reumatică

Endocardita infecțioasă

traume

Dilatația aortică (sindrom Marfan, anevrism, disecție, sifilis, spondilită anchilozantă) a crescut volumul stroke. Dispneea paroxistică nocturnă este uneori primul simptom și pot apărea edem periferic sau angina pectorală. Suflul caracteristic se aude cel mai bine în stânga sternului în timpul expirației reținute (Fig. 18.92); un fior este rar. Un suflu sistolic din cauza volumului stroke crescut este frecvent și nu

Caracteristicile clinice ale insuficienței aortice

Simptome

Insuficiență aortică ușoară până la moderată

Adesea asimptomatică

Conștientizarea bătăilor inimii, „palpitații"

Insuficiență aortică severă

Dificultăți de respirație

angina pectorală

Semne

Pulsuri

Puls de volum mare sau „în colaps".

Diastolic scăzut și presiunea pulsului crescută

Limitarea pulsurilor periferice

Pulsația capilară în paturile unghiilor: semnul Quincke

Băiat femural („împușcătură de pistol”): semnul lui Duroziez

Capul dând din cap cu puls: semnul lui de Musset

Murmurele

Suflu diastolic precoce

Suflu sistolic (creșterea volumului vascular cerebral)

murmur Austin Flint (moale diastolic mijlociu)

Alte semne

Bătăi de vârf deplasate, puternice (supraîncărcare de volum)

Impulsul pre-sistolic

Al patrulea zgomot cardiac

Crepitații (congestie venoasă pulmonară)

indică în mod necesar stenoză. Jetul regurgitant provoacă fluturarea valvei mitrale și, dacă este severă, determină închiderea parțială a foiței mitrale anterioare, ducând la stenoză mitrală funcțională și un suflu moale mid-diastolic (Austin Flint).

În regurgitarea acută severă (de exemplu, perforarea cuspidului aortic în endocardită), este posibil să nu existe timp pentru dezvoltarea hipertrofiei și dilatației ventriculare stângi compensatorii și pot predomina caracteristicile insuficienței cardiace. În această situație, semnele clasice de regurgitare aortică pot fi mascate de tahicardie și de o creștere bruscă a presiunii telediastolice ventriculare stângi; astfel, presiunea pulsului poate fi aproape normală și suflul diastolic poate fi scurt sau chiar absent.

Investigatii

Regurgitarea este detectată prin ecocardiografie Doppler (Caseta 18.111). În regurgitarea aortică acută severă, creșterea rapidă a presiunii diastolice ventriculare stângi poate determina închiderea prematură a valvei mitrale. Cateterizarea cardiacă și aortografia pot ajuta la evaluarea severității regurgitării și dilatației aortei și a prezenței bolii coronariene coexistente. RMN-ul este util în evaluarea gradului și extinderii dilatației aortei.

Investigații în insuficiența aortică

• Inițial normal, ulterior hipertrofie ventriculară stângă și inversare a undei T

Radiografia toracică

Dilatație cardiacă, poate dilatație aortică

Caracteristicile insuficienței cardiace stângi

Ecou

VS dilatat • Mitrală anterioară fluturată

Prospect VS hiperdinamic

Doppler detectează refluxul

Cateterizare cardiacă (poate să nu fie necesară)

VS dilatat • Rădăcina aortică dilatată

Regurgitare aortică

management

Tratamentul poate fi necesar pentru afecțiunile subiacente, cum ar fi endocardita sau sifilisul. Înlocuirea valvei aortice este indicată dacă insuficiența aortică provoacă simptome și poate fi necesar să fie combinată cu înlocuirea rădăcinii aortice și intervenția chirurgicală de bypass coronarian. Cei cu insuficiență aortică cronică pot rămâne asimptomatici mulți ani, deoarece apar dilatații ventriculare compensatorii și hipertrofie, dar ar trebui sfătuiți să raporteze dezvoltarea oricăror simptome de dispnee sau angină. Pacienții asimptomatici ar trebui, de asemenea, urmăriți anual cu ecocardiografie pentru evidențierea creșterii dimensiunii ventriculare. Dacă se întâmplă acest lucru sau dacă dimensiunea telesistolică crește la 55 mm sau mai mult, atunci trebuie efectuată înlocuirea valvei aortice. TA sistolică trebuie controlată cu medicamente vasodilatatoare, cum ar fi nifedipina sau inhibitorii ECA. Există dovezi contradictorii cu privire la necesitatea înlocuirii valvei aortice la pacienții asimptomatici cu insuficiență aortică severă. Când dilatarea rădăcinii aortice este cauza insuficienței aortice (de exemplu, sindromul Marfan), înlocuirea rădăcinii aortice este de obicei necesară.

Boala valvei tricuspide

Stenoza tricuspidiană

Etiologie

Stenoza tricuspidiană este de obicei de origine reumatică și este rară în țările dezvoltate. Boala tricuspidiană apare la mai puțin de 5% dintre pacienții cu boală reumatică a inimii și apoi aproape întotdeauna în asociere cu boala mitrală și aortică. Stenoza tricuspidiană și regurgitarea sunt caracteristici ale sindromului carcinoid (p. 784).

Caracteristici clinice și investigații

Deși predomină simptomele valvei mitrale și aortice, stenoza tricuspidiană poate provoca simptome de insuficiență cardiacă dreaptă, inclusiv disconfort hepatic și edem periferic.

Principala caracteristică clinică este o JVP ridicată cu o undă a proeminentă și o coborâre lentă din cauza pierderii umplerii normale a ventriculului drept rapid (p. 527). Există, de asemenea, un suflu mijlociu-diastolic, cel mai bine auzit la marginea sternală inferioară stângă sau dreaptă. Acesta este în general mai ascuțit decât suflul stenozei mitrale și este crescut de inspirație. Insuficiența cardiacă dreaptă provoacă hepatomegalie cu pulsație pre-sistolice (undă mare), ascită și edem periferic. La ecocardiografia Doppler, valva are aspect similar cu cele ale stenozei mitrale reumatice.

management

La pacienții care necesită o intervenție chirurgicală la alte valve, fie se înlocuiește valva tricuspidiană, fie se efectuează valvotomie la intervenție chirurgicală. Valvuloplastia cu balon poate fi utilizată pentru a trata cazuri rare de stenoză tricuspidiană izolată.

Regurgitarea tricuspidiană

Etiologie, caracteristici clinice și investigații

Regurgitarea tricuspidiană este frecventă și este cel mai frecvent „funcțională” ca urmare a dilatației ventriculare drepte (Casa 18.112).

Simptomele sunt de obicei nespecifice, oboseala legată de fluxul înainte redus și edem și mărirea hepatică din cauza congestiei venoase. Cel mai proeminent semn este o undă v „gigant” în pulsul venos jugular (o undă cv înlocuiește coborârea x normală). Alte caracteristici includ un suflu pansistolic la stânga

Boală cardiacă reumatică

Endocardita, în special la consumatorii de droguri injectabile

Anomalia congenitală a lui Ebstein (vezi Caseta 18.123, p. 635)

Secundar

Dilatație ventriculară dreaptă din cauza insuficienței cardiace stângi cronice („regurgitație tricuspidiană funcțională”)

Infarct ventricular drept

Hipertensiune pulmonară (de exemplu cor pulmonar)

marginea sternului și un ficat pulsatil. Ecocardiografia poate evidenția dilatarea VD. Dacă valva a fost afectată de boală reumatismală, foliolele vor apărea îngroșate și, în endocardită, se pot observa vegetații. Anomalia lui Ebstein (vezi Caseta 18.123, p. 635) este o anomalie congenitală în care valva tricuspidiană este deplasată spre apexul ventricular drept, cu mărirea consecutivă a PR. Este frecvent asociat cu regurgitarea tricuspidiană.

management

Regurgitarea tricuspidiană din cauza dilatației ventriculare drepte se ameliorează adesea atunci când cauza supraîncărcării ventriculare drepte este corectată, cu tratament diuretic și vasodilatator al insuficienței cardiace congestive. Pacienții cu o presiune normală în artera pulmonară tolerează bine refluxul tricuspidian izolat, iar valvele afectate de endocardită nu trebuie de obicei înlocuite. Pacienții supuși înlocuirii valvei mitrale, care prezintă insuficiență tricuspidiană din cauza dilatației marcate a inelului tricuspidian, beneficiază de repararea valvei cu un inel de anuloplastie pentru a apropia foliolele. Cei cu leziuni reumatice pot necesita înlocuirea valvei tricuspide.

Boala valvulară pulmonară

Stenoza pulmonara

Acest lucru poate apărea în sindromul carcinoid, dar este de obicei congenital, caz în care poate fi izolat sau asociat cu alte anomalii, cum ar fi tetralogia Fallot (p. 634).

Principala constatare la examinare este un suflu sistolic de ejecție, cel mai puternic la nivelul sternului superior stâng și care iradiază spre umărul stâng. Poate exista un fior, cel mai bine resimțit atunci când pacientul se apleacă înainte și expiră. Suflul este adesea precedat de un sunet de ejecție (clic). Întârzierea ejecției ventriculare drepte poate determina divizarea largă a celui de-al doilea zgomot cardiac. Stenoza pulmonară severă se caracterizează printr-un suflu puternic și dur, un sunet de închidere pulmonară inaudibil (P2), o umflare crescută a ventriculului drept, unde proeminente în pulsul jugular, evidență ECG de hipertrofie a ventriculului drept și dilatație post-stenotică în artera pulmonară pe radiografia toracică. Ecocardiografia Doppler este investigația definitivă.

Stenoza pulmonară izolată ușoară până la moderată este relativ frecventă și de obicei nu progresează și nu necesită tratament. Stenoza pulmonară severă (gradient de repaus > 50 mmHg cu debit cardiac normal) se tratează prin valvuloplastie pulmonară percutanată cu balon sau, dacă aceasta nu este disponibilă, prin valvotomie chirurgicală. Rezultatele pe termen lung sunt foarte bune. Regurgitarea pulmonară postoperatorie este frecventă, dar benignă.

Regurgitare pulmonară

Acest lucru este rar izolat și este de obicei asociat cu dilatarea arterei pulmonare din cauza hipertensiunii pulmonare. Poate complica stenoza mitrală, producând un suflu decrescendo diastolic precoce la marginea sternului stâng, greu de distins de regurgitarea aortică (suflu

Graham Steell). Hipertensiunea pulmonară poate fi secundară altor boli ale părții stângi a inimii, bolii vasculare pulmonare primare sau sindromului Eisenmenger (p. 631). Regurgitarea pulmonară banală este o constatare frecventă la indivizii normali și nu are semnificație clinică.

Endocardita infecțioasă

Aceasta este cauzată de infecția microbiană a unei valve cardiace (nativă sau protetică), a căptușelii unei camere cardiace sau a unui vas de sânge sau a unei anomalii congenitale (de exemplu, defect septal). Organismul cauzal este de obicei o bacterie, dar poate fi o rickettsie, chlamydia sau ciuperca.

Fiziopatologia

Endocardita infecțioasă apare de obicei la locurile de afectare endocardică preexistentă, dar infecția cu organisme deosebit de virulente sau agresive (de exemplu, Staphylococcus aureus) poate provoca endocardită într-o inimă anterior normală; Endocardita stafilococică a valvei tricuspide este o complicație frecventă a abuzului de droguri intravenos. Multe leziuni cardiace dobândite și congenitale sunt vulnerabile la endocardită, în special zonele de leziuni endocardice cauzate de un jet de sânge cu presiune ridicată, cum ar fi defectul septal ventricular, insuficiența mitrală și insuficiența aortică, dintre care multe sunt nesemnificative hemodinamic. În schimb, riscul de endocardită la locul leziunilor de joasă presiune importante din punct de vedere hemodinamic, cum ar fi un defect septal atrial mare, este minim.

Infecția tinde să apară în locurile de afectare endotelială, deoarece atrag depozite de trombocite și fibrină care sunt vulnerabile la colonizarea de către organismele transmise prin sânge. Țesutul valvular avascular și prezența fibrinei și a agregatelor plachetare ajută la protejarea organismelor în proliferare de mecanismele de apărare ale gazdei. Când infecția este stabilită, vegetațiile compuse din organisme, fibrină și trombocite cresc și pot deveni suficient de mari pentru a provoca obstrucție sau embolie. Țesuturile adiacente sunt distruse și se pot forma abcese. Regurgitarea valvei se poate dezvolta sau crește dacă valva afectată este deteriorată de distorsiunea țesutului, perforarea cuspidului sau perturbarea cordelor. Manifestările extracardiace, cum ar fi vasculita și leziunile cutanate, se datorează embolilor sau depunerii de complex imun. Anevrismele micotice se pot dezvolta în arterele de la locul embolilor infectați. La autopsie se constată infarctul splinei și rinichilor și, uneori, o glomerulonefrită imună.

Microbiologie

Peste trei sferturi din cazuri sunt cauzate de streptococi sau stafilococi. Grupul de streptococi viridans (Streptococcus mitis, Strep. sanguis) sunt comensale din căile respiratorii superioare care pot pătrunde în fluxul sanguin la mestecat sau periajul dinților sau în momentul tratamentului stomatologic și sunt cauze frecvente de endocardită subacută (Caseta 18.113). Alte organisme, inclusiv Enterococcus faecalis, E. faecium și Strep.

bovis, poate pătrunde în sânge din intestin sau din tractul urinar. Strep. milleri si Strep. endocardita bovis este asociată cu neoplasme ale intestinului gros.

Stafilococ. aureus a depășit acum streptococii ca fiind cea mai frecventă cauză a endocarditei acute. Ea provine din infecții ale pielii, abcese sau locuri de acces vascular (de exemplu linii intravenoase și centrale) sau din consumul de droguri intravenos. Este foarte virulent și invaziv, producând de obicei vegetații floride, distrugere rapidă a valvelor și formare de abcese. Alte cauze ale endocarditei acute includ Strep. pneumoniae și Strep. piogenes.

Endocardita postoperatorie după intervenția chirurgicală cardiacă poate afecta valvele cardiace native sau protetice sau alte materiale protetice. Cel mai frecvent organism este un stafilococ coagulazo-negativ (Staph. epidermidis), un comensal normal al pielii. Există frecvent un istoric de infecție a plăgii cu același organism. Stafilococ. epidermidis provoacă ocazional endocardită la pacienții care nu au suferit o intervenție chirurgicală cardiacă, iar prezența acesteia în hemoculturi poate fi în mod eronat respinsă ca contaminare. Un alt stafilococ coagulazo-negativ, Staph. lugdenensis, determină o endocardită acută rapid distructivă care este asociată cu valve anterior normale și embolii multiple. Cu excepția cazului în care este identificat cu precizie, acesta poate fi, de asemenea, trecut cu vederea ca contaminant.

În endocardita cu febră Q cauzată de Coxiella burnetii, pacientul are adesea un istoric de contact cu animalele de fermă. Valva aortică este de obicei afectată și pot exista și hepatită, pneumonie și purpură. Poate fi necesară o terapie cu antibiotice pe tot parcursul vieții.

Bacteriile Gram-negative din așa-numitul grup HACEK (Haemophilus spp., Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella spp. și Kingella kingae) sunt organisme cu creștere lentă, pretențioase, care sunt dezvăluite numai după o cultură prelungită și pot fi rezistente la penicilină.

Brucella este asociată cu un istoric de contact cu capre sau bovine și afectează adesea valva aortică.

Drojdiile și ciupercile (Candida, Aspergillus) pot ataca valvele normale sau protetice anterior, în special la pacienții imunocompromiși sau cei cu linii intravenoase persistente. Abcesele și emboliile sunt frecvente, terapia este dificilă (operația este adesea necesară) și mortalitatea este mare. Poate fi prezentă infecție bacteriană concomitentă.

Simptome și semne: pot fi nespecifice, de exemplu confuzie, scădere în greutate, stare de rău și slăbiciune, iar diagnosticul poate să nu fie suspectat.

Organisme cauzale comune: adesea enterococi (din tractul urinar) și Strep. bovis (din sursă colonică).

Morbiditatea și mortalitatea: mult mai mare.

Incidență

Incidența endocarditei infecțioase în studiile comunitare variază de la 5 la 15 cazuri la 100 000 pe an. Peste 50% dintre pacienți au peste 60 de ani (caseta 18.114). Într-un studiu britanic amplu, afecțiunea de bază a fost boala cardiacă reumatică la 24% dintre pacienți, boala cardiacă congenitală în 19% și alte anomalii cardiace (de exemplu valva aortică calcifiată, valva mitrală dischetă) la 25%. Restul de 32% nu s-a considerat a avea o anomalie cardiacă preexistentă.

Caracteristici clinice

Endocardita poate lua fie o formă acută, fie o formă „subacută" mai insidioasă. Cu toate acestea, există o suprapunere considerabilă, deoarece modelul clinic este influențat nu numai de organism, ci și de locul infecției, antibioterapie anterioară și prezența unei valve sau a unei proteze șunt. Forma subacută poate dezvolta brusc complicații acute care pun viața în pericol, cum ar fi întreruperea valvei sau embolii.

Endocardita subacută

Acest lucru trebuie suspectat atunci când un pacient cu boală cardiacă congenitală sau valvulară dezvoltă o febră persistentă, se plânge de oboseală neobișnuită, transpirații nocturne sau pierdere în greutate sau dezvoltă noi semne de disfuncție valvulară sau insuficiență cardiacă. Mai rar, se prezintă ca un accident vascular cerebral embolic sau embolie arterială periferică. Alte caracteristici (Fig. 18.93) includ purpură și hemoragii petechiale la nivelul pielii și mucoaselor și hemoragii în așchii sub unghii de la mâini sau de la picioare. Ganglionii lui Osler sunt umflături dureroase, dureroase, la vârful degetelor, care sunt probabil produsul vasculitei; sunt rare. Clubbingul digital este un semn de întârziere. Splina este frecvent palpabilă; în infecțiile cu Coxiella, splina și ficatul pot fi considerabil mărite. Hematuria microscopică este frecventă. Descoperirea oricăreia dintre aceste caracteristici la un pacient cu febră persistentă sau stare generală de rău este o indicație pentru reexaminare pentru a detecta o boală cardiacă nerecunoscută până acum.

Endocardita acută

Aceasta se prezintă ca o boală febrilă severă, cu suflu cardiac proeminent și schimbător și peteșii. Stigmatele clinice ale endocarditei cronice sunt de obicei absente. Evenimentele embolice sunt frecvente, iar insuficienta cardiaca sau renala se poate dezvolta rapid. Abcesele pot fi detectate la ecocardiografie. Endocardita acută parțial tratată se comportă ca endocardita subacută.

Endocardita postoperatorie

Aceasta se poate prezenta ca o febră inexplicabilă la un pacient care a suferit o intervenție chirurgicală la valva cardiacă. Infecția implică de obicei inelul valvei și poate semăna subacută sau

Hemoragii subconjunctivale

(2-5%)

murmururi „variabile”.

(90% murmur nou sau modificat)

Tulburare de conducere (10-20%) Insuficiență cardiacă (40-50%)

hematurie (60-70%)

nodurile lui Osler (5%)

Embolii cerebrale

(15%)

Petele lui Roth în fundi

(rar, < 5%)

Hemoragii petehiale pe mucoase și funduri (20-30%)

Dentiție proastă

Splenomegalie

(30-40%, numai endocardită de lungă durată)

Embolii sistemice

(7%)

Infarct cu pliul unghiilor

Erupție petehială

(40-50%, poate fi tranzitorie)

Cluburi digitale

(10%, numai endocardită de lungă durată)

Hemoragii în așchii

(10%)

Fig. 18.93 Caracteristici clinice care pot fi prezente în endocardită. Insert (erupție petechială, infarct al unghiilor) Din Newby și Grubb 2005 - vezi p. 641.

endocardita acută, în funcție de virulența organismului. Morbiditatea și mortalitatea sunt mari și este adesea necesară o intervenție chirurgicală repetată. Gama de organisme este similară cu cea observată în boala valvulară nativă, dar când endocardita apare în primele câteva săptămâni după intervenție chirurgicală, aceasta se datorează de obicei infecției cu un stafilococ coagulazonegativ care a fost introdus în perioada perioperatorie. Un diagnostic clinic de endocardită poate fi pus pe prezența a două criterii majore, unul major și trei minore sau cinci criterii minore (Caseta 18.115).

Investigatii

Hemocultura este investigația crucială deoarece poate identifica infecția și poate ghida terapia cu antibiotice. Trei până la șase seturi de hemoculturi trebuie efectuate înainte de începerea terapiei și nu trebuie să aștepte episoadele de pirexie. Primele două specimene vor detecta bacteriemie în 90% din cazurile cu cultură pozitivă. Tehnica aseptică este esențială și riscul de contaminanți ar trebui redus la minimum prin prelevarea de probe din diferite locuri de puncție venoasă. O linie de locuit nu trebuie folosită pentru a lua culturi. Sunt necesare culturi aerobe și anaerobe.

Ecocardiografia este esențială pentru depistarea și urmărirea progresului vegetațiilor, pentru aprecierea leziunilor valvulare

Criterii majore

Hemocultură pozitivă

Organism tipic din două culturi

Hemoculturi pozitive persistente luate la o distanță de > 12 ore

Trei sau mai multe culturi pozitive preluate > 1 oră

Afectarea endocardică

Constatări ecocardiografice pozitive ale vegetațiilor

Regurgitare valvulară nouă

Criterii minore

Anomalii valvulare sau cardiace predispozante

Abuzul de droguri intravenos

Pirexie > 38°C

Fenomen embolic

Fenomen vasculitic

Hemoculturi sugestive: organism crescut, dar care nu îndeplinește criteriile majore

Constatări ecocardiografice sugestive

Endocardită determinată = două majore, sau una majoră și trei
minore, sau cinci minore

Posibilă endocardită = una majoră și una minoră, sau trei minore

și pentru detectarea formării abceselor. Vegetațiile mici de 2-4 mm pot fi detectate prin ecocardiografie transtoracică, iar cele mai mici (1-1,5 mm) pot fi vizualizate prin ecocardiografie transesofagiană (TOE), care este deosebit de valoroasă pentru identificarea formării abceselor și investigarea pacienților cu valve cardiace protetice. Vegetațiile pot fi greu de distins în prezența unei valve anormale; sensibilitatea ecoului transtoracic este de aproximativ 65%, dar cea a TOE este mai mare de 90%. Nedetectarea vegetațiilor nu exclude diagnosticul.

Creșterea VSH, o anemie normocitară normocromă și leucocitoza sunt frecvente, dar nu invariabile. Măsurarea CRP seric este mai fiabilă decât ESR în monitorizarea progresului. Poate să apară proteinurie și de obicei este prezentă hematurie microscopică.

ECG poate arăta dezvoltarea blocului AV (datorită formării abcesului de rădăcină aortică) și ocazional infarct din cauza emboliei. Radiografia toracică poate prezenta semne de insuficiență cardiacă și cardiomegalie.

management

Letalitatea endocarditei bacteriene este de aproximativ 20% și chiar mai mare la cei cu endocardită de valvă protetică și la cei infectați cu organisme rezistente la antibiotice. O abordare multidisciplinară, cu cooperare între medic, chirurg și microbiolog, crește șansele unui rezultat de succes. Orice sursă de infecție trebuie îndepărtată cât mai curând posibil; de exemplu, un dinte cu abces apical trebuie extras.

Tratamentul empiric depinde de modul de prezentare, de organismul suspectat și de dacă pacientul are o valvă protetică sau alergie la penicilină (Casa 18.116). Daca prezentarea este acuta se recomanda flucloxacilina si gentamicina, in timp ce pentru o prezentare subacuta sau indolenta se prefera benzilpenicilina si gentamicina. La cei cu alergie la penicilină, o valvă protetică sau Stafilococ suspectat rezistent la meticilină. aureus (MRSA), terapie triplă cu vancomicină, gentamicină și rifampicină orală trebuie luate în considerare. După identificarea organismului cauzal, determinarea concentrației minime inhibitorii (MIC) pentru organism este esențială pentru a ghida terapia cu antibiotice.

Un regim de tratament de 2 săptămâni poate fi suficient pentru tulpinile complet sensibile de Strep. viridans și Strep. bovis, cu condiția îndeplinirii unor condiții specifice (caseta 18.117). Pentru tratamentul empiric al endocarditei bacteriene, penicilina plus gentamicina este regimul de elecție pentru majoritatea pacienților; când se suspectează infecția cu stafilococ, totuși, se recomandă vancomicina plus gentamicina.

Chirurgia cardiacă (debridarea materialului infectat și înlocuirea valvei) este recomandabilă la o proporție substanțială de pacienți, în special la cei cu stafilococ. aureus și infecții fungice (caseta 18.118). Terapia antimicrobiană trebuie începută înainte de operație.

Prevenirea

Până de curând, profilaxia cu antibiotice era administrată în mod obișnuit persoanelor cu risc de endocardită infecțioasă supuse unor proceduri intervenționale. Cu toate acestea, deoarece acest lucru nu sa dovedit a fi eficient și legătura dintre

18.117 Condiții pentru tratamentul de scurtă durată a Strep. endocardita viridans/bovis

• Infecția valvulară nativă

CMI < 0,1 mg/L

Fără factori de prognostic advers (de exemplu, insuficiență cardiacă, regurgitare aortică, defect de conducere)

Nu există dovezi de boală tromboembolice

Fara vegetatii > 5 mm diametru

Răspuns clinic în 7 zile

18.118 Indicatii pentru chirurgia cardiaca in endocardita infectioasa

Insuficiență cardiacă din cauza leziunii valvei

Eșecul terapiei cu antibiotice (infecție persistentă/necontrolată)

Vegetații mari pe valvele cardiace din partea stângă cu dovezi sau „risc ridicat” de embolii sistemice

Formarea abcesului

NB Pacienții cu endocardită valvulară protetică sau endocardită fungică necesită adesea intervenții chirurgicale cardiace.

episoadele de endocardită infecțioasă și procedurile intervenționale nu au fost demonstrate, profilaxia cu antibiotice nu mai este oferită de rutină pentru procedurile intervenționale definite.

Chirurgie de înlocuire a valvei

Valvele cardiace bolnave pot fi înlocuite cu proteze mecanice sau biologice. Cele mai utilizate trei tipuri de proteze mecanice sunt bilă și cușcă, un singur disc basculant și valve cu două foițe basculante. Toate generează sunete protetice sau clicuri la auscultare. Valvele de porc sau alogrefe montate pe un stent de susținere sunt cele mai frecvent utilizate valve biologice. Ele generează sunete normale ale inimii. Toate valvele protetice utilizate în poziția aortică produc un suflu de flux sistolic.

Toate valvele mecanice necesită anticoagulare pe termen lung, deoarece pot provoca tromboembolism sistemic sau pot dezvolta tromboză sau obstrucție valvulară (Caseta 18.119); clicurile protetice pot deveni inaudibile dacă supapa funcționează defectuos. Supapele biologice au avantajul de a nu necesita anticoagulante pentru a menține funcționarea corectă; cu toate acestea, mulți pacienți supuși unei intervenții chirurgicale de înlocuire a valvei, în special de înlocuire a valvei mitrale, vor avea fibrilație atrială care oricum necesită anticoagulare. Valvele biologice sunt mai puțin durabile decât valvele mecanice și pot degenera la 7 sau mai mulți ani de la implantare, în special atunci când sunt utilizate în poziție mitrală. Acestea sunt mai durabile în poziția aortică și la pacienții mai în vârstă, deci sunt adecvate în special pentru pacienții peste 65 de ani care suferă de înlocuire a valvei aortice.

Simptomele sau semnele de insuficiență cardiacă inexplicabilă la un pacient cu o valvă cardiacă protetică se pot datora disfuncției valvei și este necesară o evaluare urgentă. Disfuncția biologică a valvei este de obicei asociată cu dezvoltarea unui suflu regurgitant.

18.119 Valve protetice cardiace: control anticoagulant optim

BOLI CONGENITALE DE INIMA

Boala cardiacă congenitală se manifestă de obicei în copilărie, dar poate trece nerecunoscută și nu este prezentă până la adult

viață. Defectele care sunt bine tolerate, cum ar fi defectul septal atrial, pot să nu provoace simptome până la viața adultă sau pot fi detectate accidental la examenul de rutină sau la radiografie toracică. Defectele congenitale care anterior erau fatale în copilărie pot fi acum corectate, sau cel puțin parțial, astfel încât supraviețuirea până la viața adultă să fie norma. Astfel de pacienți rămân în stare de bine timp de mulți ani, dar ulterior sunt reprezentați mai târziu în viață cu probleme asociate, cum ar fi aritmia sau disfuncția ventriculară (Caseta 18.120).

Circulația fetală

Înțelegerea circulației fetale ajută la clarificarea modului în care apar unele forme de boli cardiace congenitale. Fătul are doar un flux mic de sânge prin plămâni, deoarece nu respiră în uter. Circulația fetală permite sângelui oxigenat din placentă să treacă direct în partea stângă a inimii prin foramen oval fără a fi necesar să curgă prin plămâni și, de asemenea, din artera pulmonară în aortă prin canalul arterios (Fig. 18.94).

Defectele congenitale pot apărea dacă modificările de la circulația fetală la circulația extrauterină sunt incomplete. Defecte ale septului atrial apar la locul foramenului oval. Un canal arterial permeabil poate rămâne dacă nu se închide după naștere. Nedezvoltarea aortei în punctul istmului aortic și unde se atașează canalul arterios poate duce la coarctația aortei.

În dezvoltarea fetală, inima se dezvoltă ca un singur tub care se pliază pe sine și apoi se împarte în două circulații separate. Eșecul septării poate duce la unele forme de defect septal atrial și ventricular. Nealinierea marilor vase cu ventriculii contribuie la transpunerea marilor artere, tetralogia Fallot și truncus arteriosus.

Etiologie și incidență

Incidența anomaliilor cardiace congenitale semnificative din punct de vedere hemodinamic este de aproximativ 0,8% din născuții vii (caseta 18.121). Infecția mamei sau expunerea la medicamente sau toxine poate cauza boli cardiace congenitale. Infecția cu rubeolă maternă este asociată cu ductus arteriosus persistent, stenoză valvulară și/sau arteră pulmonară și defect septal atrial. Abuzul de alcool matern este asociat cu defecte septale, iar lupusul eritematos matern cu bloc cardiac complet congenital. Anomaliile genetice sau cromozomiale, cum ar fi sindromul Down, pot provoca defecte septale, iar defectele genelor au, de asemenea,

18.121 Incidența și frecvența relativă a malformațiilor cardiace congenitale

au fost identificate ca conducând la anomalii specifice, cum ar fi sindromul Marfan (p. 603) și sindromul DiGeorge (deleție în cromozomul 22q).

Caracteristici clinice

Simptomele pot fi absente sau copilul poate fi fără suflare sau nu reușește să atingă o creștere și o dezvoltare normale. Unele

Fig. 18.95 Întârziere radiofemurală. Este afișată diferența de presiune a pulsului.

defectele nu sunt compatibile cu viața extrauterină sau sunt așa doar pentru o perioadă scurtă de timp. Semnele clinice variază în funcție de leziunea anatomică. Pot fi prezente murmure, fiori sau semne de cardiomegalie. În coarctația aortei, se poate observa întârziere radiofemurală (Fig. 18.95) iar unele paciente de sex feminin au caracteristicile sindromului Turner (p. 765). Caracteristicile altor afecțiuni congenitale, cum ar fi sindromul Marfan sau sindromul Down, pot fi, de asemenea, evidente. Accidentele cerebrale și abcesele cerebrale pot complica boala congenitală cianotică severă.

Diagnosticul precoce este important deoarece multe tipuri de boli cardiace congenitale sunt supuse intervenției chirurgicale, dar

această oportunitate se pierde dacă apar modificări secundare, cum ar fi hipertensiunea pulmonară ireversibilă.

Cianoză centrală și clubbing digital

Cianoza centrală de origine cardiacă apare atunci când sângele desaturat intră în circulația sistemică fără a trece prin plămâni (adică un șunt de la dreapta la stânga). La nou-născut, cea mai frecventă cauză este transpunerea arterelor mari, în care aorta ia naștere din VD și artera pulmonară din VS în asociere cu un defect septal ventricular. La copiii mai mari, cianoza este de obicei consecința unui defect septal ventricular combinat cu stenoză pulmonară severă (tetralogia lui Fallot) sau cu o boală vasculară pulmonară (sindromul Eisenmenger). Cianoza prelungită este asociată cu bătaia degetelor de la mâini și de la picioare (p. 526).

Întârziere de creștere și dificultăți de învățare

Acestea pot apărea cu șunturi mari stânga-dreapta la nivel ventricular sau arterial mare și, de asemenea, cu alte defecte, mai ales dacă fac parte dintr-un sindrom genetic. Deficiența intelectuală majoră este mai puțin frecventă la copiii cu boală cardiacă congenitală izolată; cu toate acestea, pot apărea dificultăți minore de învățare și pot complica operația cardiacă dacă perfuzia cerebrală este compromisă.

Sincopă

În prezența rezistenței vasculare pulmonare crescute sau a obstrucției severe a fluxului ventricular stâng sau drept, exercițiul poate provoca sincopa pe măsură ce rezistența vasculară sistemică scade, dar rezistența vasculară pulmonară crește, agravând șuntarea de la dreapta la stânga și oxigenarea cerebrală. Sincopa poate apărea și din cauza aritmiilor asociate.

Hipertensiunea pulmonară și sindromul Eisenmenger

Fluxul pulmonar crescut persistent (de exemplu, cu șunt stânga-dreapta) determină creșterea rezistenței pulmonare, urmată de hipertensiune pulmonară. Modificări progresive, inclusiv obliterarea vaselor distale, apar și sunt ireversibile. Apare cianoza centrală și se dezvoltă clubul digital. Radiografia toracică arată arterele pulmonare centrale mărite și „taierea” periferică a vaselor pulmonare. ECG arată hipertrofie ventriculară dreaptă. Dacă se dezvoltă hipertensiune pulmonară severă, un șunt de la stânga la dreapta se poate inversa, rezultând șunt de la dreapta la stânga și cianoză marcată (sindromul Eisenmenger), care poate fi mai evidentă în picioare și degete decât în partea superioară a corpului: cianoză diferențială. Acest lucru este mai frecvent în cazul defectelor septului ventricular mare sau al canalului arterial persistent decât în cazul defectelor septului atrial. Pacienții cu sindrom Eisenmenger sunt expuși unui risc deosebit de modificări bruște ale postsarcinii care exacerba șuntarea de la dreapta la stânga, cum ar fi vasodilatația, anestezia și sarcina.

Sarcina

În timpul sarcinii, există o creștere cu 50% a volumului plasmatic, o creștere cu 40% a volumului sângelui integral și o creștere similară a debitului cardiac, astfel încât problemele pot apărea la femeile cu boală cardiacă congenitală (Caseta 18.122). Mulți cu boli paliate sau netratate vor tolera însă bine sarcina. Sarcina este deosebit de periculoasă în prezența stărilor asociate cu cianoză sau hipertensiune pulmonară severă; maternă

Leziuni obstructive (de exemplu stenoză aortică severă): slab tolerate și asociate cu morbiditate și mortalitate maternă semnificativă.

Condiții cianotice (de exemplu, sindromul Eisenmenger): în special prost tolerat și trebuie evitată sarcina.

Boala corectată chirurgical: pacienții tolerează adesea bine sarcina.

Copii pacienților cu boli cardiace congenitale: 2-5% se vor naște cu anomalii cardiace, mai ales dacă mama este afectată.

mortalitatea la pacienții cu sindrom Eisenmenger este mai mare de 50%.

Ductus arteriosus persistent

Etiologie

În timpul vieții fetale, înainte ca plămânii să înceapă să funcționeze, cea mai mare parte a sângelui din artera pulmonară trece prin canalul arterios în aortă (vezi Fig. 18.94). În mod normal, canalul se închide imediat după naștere, dar uneori nu reușește să facă acest lucru. Persistența canalului este asociată cu alte anomalii și este mai frecventă la femele.

Deoarece presiunea din aortă este mai mare decât cea din artera pulmonară, va exista un șunt arteriovenos continuu, al cărui volum depinde de dimensiunea canalului. Până la 50%

din debitul ventricular stâng este recirculat prin plămâni, cu o creștere consecutivă a activității inimii (Fig. 18.96).

Caracteristici clinice

Cu șunturi mici, este posibil să nu existe simptome de ani de zile, dar, atunci când canalul este mare, creșterea și dezvoltarea pot fi întârziate. De obicei, nu există dizabilitate în copilărie

Fig. 18.96 Ductus arteriosus persistent. Există o legătură între aortă și artera pulmonară cu șuntarea de la stânga la dreapta.

dar poate apărea în cele din urmă insuficiență cardiacă, dispneea fiind primul simptom. Se aude un suflu continuu „de mașinărie" cu accentuare sistolică tardivă, maxim în al doilea spațiu intercostal stâng sub claviculă (vezi Fig. 18.96). Este frecvent însoțită de un fior. Pulsurile cresc în volum.

Un șunt mare de la stânga la dreapta în copilărie poate provoca o creștere considerabilă a presiunii arterelor pulmonare și uneori aceasta duce la leziuni vasculare pulmonare progresive. Mărirea arterei pulmonare poate fi detectată radiologic. ECG este de obicei normal.

Ductus persistent cu manevră inversă

Dacă rezistența vasculară pulmonară crește, presiunea în artera pulmonară poate crește până când egalează sau depășește presiunea aortică. Șuntul prin defect se poate inversa, provocând sindromul Eisenmenger. Suflul devine mai liniștit, poate fi limitat la sistolă sau poate dispărea. ECG arată dovezi de hipertrofie a ventriculului drept.

management

Un canal patentat este închis la cateterizarea cardiacă cu un dispozitiv ocluziv implantabil. Închiderea trebuie întreprinsă în copilărie dacă șuntul este semnificativ și rezistența pulmonară nu este crescută, dar aceasta poate fi amânată până mai târziu în copilărie la cei cu șunturi mai mici, pentru care închiderea rămâne recomandabilă pentru a reduce riscul de endocardită.

Tratamentul farmacologic în perioada neonatală

Când canalul este intact structural, un inhibitor al prostaglandinei sintetazei (indometacină sau ibuprofen) poate fi utilizat în prima săptămână de viață pentru a induce închiderea. Cu toate acestea, în prezența unui defect congenital cu perfuzie pulmonară afectată (de exemplu, stenoză pulmonară severă și șunt stânga-dreapta prin canal), poate fi recomandabil să se îmbunătățească oxigenarea prin menținerea canalului deschis cu

tratament cu prostaglandine. Din păcate, aceste tratamente nu funcționează dacă canalul este intrinsec anormal.

Coarctația aortei

Etiologie

Îngustarea aortei are loc în regiunea în care canalul arterios se unește cu aorta, adică la istmul chiar sub originea arterei subclaviei stângi (vezi Fig. 18.94). Afecțiunea este de două ori mai frecventă la bărbați și apare la 1 din 4000 de copii. Se asociază cu alte anomalii, cel mai frecvent valva aortică bicuspidă și anevrisme „bace” ale circulației cerebrale (p. 1246). Coartația dobândită a aortei este rară, dar poate urma un traumatism sau poate apărea ca o complicație a unei arterite progresive (boala Takayasu, p. 1116).

Caracteristici clinice și investigații

Coartația aortică este o cauză importantă a insuficienței cardiace la nou-născut, dar simptomele sunt adesea absente atunci când este detectată la copiii mai mari sau la adulți. Durerile de cap pot apărea din hipertensiune arterială proximală de coarctație și, ocazional, slăbiciune sau crampe la nivelul picioarelor pot rezulta din scăderea circulației în partea inferioară a corpului. TA este ridicată în partea superioară a corpului, dar normală sau scăzută în picioare. Pulsurile femurale sunt slabe și întârziate în comparație cu pulsul radial (vezi

Fig. 18.97 Scanarea RMN a coarctației aortei. Aorta este sever îngustată chiar dincolo de arcade la începutul aortei descendente (săgeata A). S-au dezvoltat garanții extinse; sunt prezentate o arteră mamară internă mare (săgeata B) și câteva artere intercostale (săgețile C). În mod neobișnuit, în acest caz, există și o coarctație a aortei abdominale (săgeata D).

Fig. 18.95). Un suflu sistolic se aude de obicei posterior, peste coarctație. De asemenea, poate exista un clic de ejecție și un suflu sistolic în zona aortică din cauza unei valve aortice bicuspide. Ca urmare a îngustarii aortei, se formează colaterale; ele implică în principal arterele periscapulare, mamare interne și intercostale și pot duce la bătăi localizate.

Radiografia toracică în prima copilărie este adesea normală, dar mai târziu poate prezenta modificări ale conturului aortei (indentarea aortei descendente, „semnul 3”) și crestarea suprafețelor subterane ale coastelor de la colaterale. RMN-ul este cea mai bună metodă de imagistică. (Fig. 18.97). ECG poate prezenta semne de hipertrofie ventriculară stângă, care poate fi confirmată prin ecocardiografie.

management

În cazurile netratate, moartea poate apărea din cauza insuficienței ventriculare stângi, disecție a aortei sau hemoragie cerebrală. Corectia chirurgicala este recomandabila in toate cazurile, cu exceptia celor mai usoare. Dacă acest lucru este efectuat suficient de timpuriu în copilărie, hipertensiunea arterială persistentă poate fi evitată. Pacienții reparați la sfârșitul copilăriei sau viața adultă rămân adesea hipertensivi sau dezvoltă hipertensiune arterială recurentă mai târziu. Recurența stenozei poate apărea pe măsură ce copilul crește și aceasta poate fi gestionată prin dilatarea cu balon și uneori prin stentarea. Acesta din urmă poate fi utilizat ca tratament primar. Valva aortică bicuspidă coexistentă, care apare în peste 50% din cazuri, poate duce la stenoză sau regurgitare aortică progresivă și necesită, de asemenea, urmărire pe termen lung.

Defect septal atrial

Etiologie

Defectul septal atrial este una dintre cele mai frecvente malformații cardiace congenitale și apare de două ori mai frecvent la femei. Cele mai multe sunt defecte „ostium secundum", care implică fosa ovalis care, în uter, era foramen oval (vezi Fig. 18.94). Defectele „Ostium primum" rezultă dintr-un defect

în septul atrioventricular și sunt asociate cu o „valvă mitrală despicată" (foliolă anterioară despicată).

Deoarece VD normal este mai compliant decât VS, un volum mare de sânge trece prin defect de la LA la RA și apoi la VD și arterele pulmonare (Fig. 18.98). Ca urmare, există o mărire treptată a părții drepte a inimii și a arterelor pulmonare. Hipertensiunea pulmonară și inversarea șuntului complică uneori defectul septal atrial, dar sunt mai puțin frecvente și tind să apară mai târziu în viață decât în cazul altor tipuri de șunt stânga-dreapta.

Caracteristici clinice și investigații

Majoritatea copiilor sunt asimptomatici de mulți ani și afecțiunea este adesea detectată la examenul clinic de rutină sau în urma unei radiografii toracice. Dispneea, infectiile toracice, insuficienta cardiaca si aritmiile, in special fibrilatia atriala, sunt alte manifestari posibile. Semnele fizice caracteristice sunt rezultatul supraîncărcării de volum a RV:

împărțirea largă, fixă, a celui de-al doilea zgomot cardiac: largă din cauza întârzierii ejecției ventriculare drepte (creșterea volumului stroke și blocarea ramului drept) și fixată deoarece defectul septal egalizează presiunile atriale stângi și drepte pe tot parcursul ciclului respirator

un suflu de flux sistolic peste valva pulmonară.

La copiii cu șunt mare, poate exista un suflu de flux diastolic peste valva tricuspidiană. Spre deosebire de un suflu de flux mitral, acesta este de obicei ascuțit.

Radiografia toracică arată de obicei mărirea inimii și a arterei pulmonare, precum și pletora pulmonară. ECG arată de obicei un bloc incomplet de ramură dreptă deoarece depolarizarea ventriculară dreaptă este întârziată ca urmare a dilatației ventriculare.

(cu un defect „primum”, există și deviație a axei stângi). Ecocardiografia poate demonstra direct defectul și arată în mod obișnuit dilatarea VD, hipertrofia VD și dilatația arterei pulmonare. Mărimea și localizarea precisă a defectului pot fi arătate prin ecocardiografie transesofagiană (Fig. 18.99).

management

Defectele septului atrial în care fluxul pulmonar este crescut cu 50% peste fluxul sistemic (adică raportul de flux de 1,5: 1) sunt adesea suficient de mari pentru a fi recunoscute clinic și ar trebui închise chirurgical. Închiderea poate fi realizată și la cateterizarea cardiacă folosind dispozitive de închidere implantabile (Fig. 18.100). Prognosticul pe termen lung ulterior este excelent, cu excepția cazului în care s-a dezvoltat hipertensiune pulmonară. Hipertensiunea pulmonară severă și inversarea șuntului sunt ambele contraindicații pentru intervenție chirurgicală.

Defectul septului ventricular

Etiologie

Defectul septal ventricular congenital apare ca urmare a septarii incomplete a ventriculilor. Din punct de vedere embriologic, septul interventricular are o porțiune membranoasă și una musculară, iar aceasta din urmă este împărțită în continuare în porțiuni de intrare, trabeculare și de ieșire. Majoritatea defectelor congenitale sunt „perimembranoase”, adică la joncțiunea porțiunilor membranoase și musculare.

Defectele septului ventricular sunt cel mai frecvent defect cardiac congenital, care apar o dată la 500 de născuți vii. Defectul poate fi izolat sau poate face parte dintr-o boală cardiacă congenitală complexă. Defectul septului ventricular dobândit poate rezulta din ruptură ca o complicație a IM acut sau, rar, din traumatism.

Caracteristici clinice

Fluxul de la VS de înaltă presiune la RV de joasă presiune în timpul sistolei produce un suflu pansistolic, de obicei auzit cel mai bine la marginea sternului stâng, dar care iradiază peste tot precordiul (Fig. 18.101). Un mic defect produce adesea un suflu puternic (maladie de Roger) în absența altor tulburări hemodinamice. În schimb, un defect mare produce un murmur mai moale, mai ales dacă presiunea în VD este crescută. Aceasta poate fi găsită imediat după naștere, în timp ce rezistența vasculară pulmonară rămâne ridicată sau când șuntul este inversat în sindromul Eisenmenger.

Defectul septal ventricular congenital se poate prezenta ca insuficiență cardiacă la sugari, ca un suflu cu doar tulburări hemodinamice minore la copiii mai mari sau la adulți sau, mai rar, ca sindrom Eisenmenger. Într-o proporție de sugari, murmurul devine mai liniștit sau dispare din cauza închiderii spontane a defectului.

Dacă insuficiența cardiacă complică un defect mare, aceasta este de obicei absentă în perioada imediat postnatală și devine evidentă doar în primele 4-6 săptămâni de viață. Pe lângă suflu, există pulsații parasternale proeminente, tahipnee și retragere a coastelor inferioare la inspirație. Radiografia toracică evidențiază pletoră pulmonară, iar ECG prezintă hipertrofie ventriculară bilaterală.

Management și prognostic

Defectele septale ventriculare mici nu necesită tratament specific. Insuficiența cardiacă la sugar este inițial tratată medical cu digoxină și diuretice. Eșecul persistent este o indicație pentru repararea chirurgicală a defectului. Dispozitivele de închidere percutanată sunt în curs de dezvoltare.

Ecocardiografia Doppler ajută la prezicerea micilor defecte septale care sunt susceptibile de a se închide spontan. Sindromul Eisenmenger este evitat prin monitorizarea semnelor de creștere a rezistenței pulmonare (ECG în serie și ecocardiografie) și efectuarea unei reparații chirurgicale, atunci când este cazul. Închiderea chirurgicală este contraindicată în sindromul Eisenmenger complet dezvoltat când transplantul inimă-plămân poate fi singurul tratament eficient.

Cu excepția sindromului Eisenmenger, prognosticul pe termen lung este foarte bun în defectul septal ventricular congenital. Mulți pacienți cu sindromul Eisenmenger mor în a doua sau a treia decadă de viață, dar câțiva supraviețuiesc până la a cincea decadă fără transplant.

Tetralogia lui Fallot

Obstrucția fluxului VD este cel mai adesea subvalvulară (infundibulară), dar poate fi valvulară, supravalvulară sau o combinație a acestora (Fig. 18.102). Defectul septal ventricular este de obicei mare și asemănător ca deschidere cu orificiul aortic. Combinația are ca rezultat creșterea presiunii ventriculare drepte și șuntarea de la dreapta la stânga a sângelui cianotic prin defectul septal ventricular.

Etiologie

Cauza embriologică este dezvoltarea anormală a septului bulbar care separă aorta ascendentă de artera pulmonară și care în mod normal se aliniază și fuzionează cu partea de ieșire a septului interventricular. Defectul apare la aproximativ 1 din 2000 de nașteri și este cea mai frecventă cauză de cianoză la sugar, după primul an de viață.

Caracteristici clinice

Copiii sunt de obicei cianozați, dar acest lucru poate să nu fie cazul nou-născutului, deoarece doar atunci când presiunea ventriculară dreaptă crește la egală sau depășește presiunea ventriculară stângă se dezvoltă un șunt mare de la dreapta la stânga. Componenta subvalvulară a obstrucției fluxului VD este dinamică și poate crește brusc sub stimularea adrenergică. Copilul afectat devine brusc din ce în ce mai cianozat, adesea după hrănire sau un atac de plâns, și poate deveni apneic și inconștient. Aceste atacuri se numesc „vrăjile lui Fallot". La copiii mai mari, vrăjile lui Fallot sunt mai puțin frecvente, dar cianoza devine din ce în ce mai evidentă, cu încetinirea creșterii, clubbing digital și policitemie. Unii copii obțin în mod caracteristic ușurare prin ghemuirea după efort, ceea ce crește postîncărcarea inimii stângi și reduce șuntarea de la dreapta la stânga: semnul Fallot. Istoria naturală înainte de dezvoltarea corecției chirurgicale a fost variabilă, dar majoritatea pacienților au murit în copilărie sau copilărie.

La examinare, trăsătura cea mai caracteristică este combinația de cianoză cu un suflu sistolic de ejecție puternic în zona pulmonară (ca și în cazul stenozei pulmonare). Cu toate acestea, cianoza poate fi absentă la nou-născut sau la pacienții cu obstrucție ușoară a fluxului ventricular drept („tetralogia acianotică a lui Fallot").

Investigatii si management

ECG arată hipertrofie ventriculară dreaptă, iar radiografia toracică arată o arteră pulmonară anormal de mică și o inimă „în formă de cizmă". Ecocardiografia este diagnostică și demonstrează că aorta nu este continuă cu septul ventricular anterior.

Managementul definitiv este corectarea totală a defectului prin ameliorarea chirurgicală a stenozei pulmonare și închiderea defectului septal ventricular. Corectia chirurgicala primara poate fi efectuata inainte de varsta de 5 ani. Dacă arterele pulmonare sunt prea hipoplazice, atunci se poate efectua o paliație sub formă de șunt Blalock-Taussig, cu o anastomoză creată între artera pulmonară și artera subclavie. Aceasta îmbunătățește fluxul sanguin pulmonar și dezvoltarea arterei pulmonare și poate facilita corectarea definitivă ulterioară.

Prognosticul după corecția totală este bun, mai ales dacă operația se face în copilărie. Urmărirea este necesară pentru a identifica șunturile reziduale, stenozele pulmonare recurente și aritmiile. Un defibrilator implantabil este uneori recomandat la vârsta adultă.

Alte cauze ale bolii cardiace congenitale cianotice

Există și alte cauze ale bolii cardiace congenitale cianotice (caseta 18.123), iar ecocardiografia este de obicei procedura de diagnostic definitivă, completată, dacă este necesar, de cateterism cardiac.

Boală cardiacă congenitală a adultului

Există un număr tot mai mare de copii care au suferit corectarea chirurgicală a defectelor congenitale și care pot avea probleme suplimentare ca adulți. Perioada de tranziție între îngrijirea pediatrică și cea a adulților trebuie gestionată într-un mod atent planificat, abordând multe aspecte diverse ale îngrijirii (Caseta 18.124). Se pot dezvolta cei care au suferit corectarea coarctației aortei

18.124 Boala cardiacă congenitală în adolescență

Pacienți: o populație eterogenă cu boală reziduală și sechele care variază în funcție de leziunea de bază și ca severitate; fiecare pacient trebuie evaluat individual.

Planul de management: ar trebui să fie convenit cu pacientul și să includă o „destinație cardiacă”.

Riscuri ale intervenției chirurgicale: chirurgia non-cardiacă, de exemplu pentru anomalii congenitale asociate, prezintă riscuri crescute și trebuie planificată, cu o evaluare preoperatorie atentă. Riscurile includ tromboza, embolie de la șunturi sau plasturi sintetici și supraîncărcare de volum din schimburile de fluide. Abordările operatorii ar trebui să abordeze problemele cosmetice, de exemplu, implantarea generatorului abdominal poate fi mai puțin inestetic.

Exerciții fizice: pacienții cu defecte ușoare sau reparate pot efectua exerciții fizice moderat de viguroase, dar cei cu defecte complexe, cianoză, disfuncție ventriculară sau aritmii necesită evaluare de specialitate și sfaturi individualizate cu privire la exerciții fizice.

Genetica: 10-15% au o bază genetică și aceasta ar trebui evaluată pentru a înțelege impactul pe care îl poate avea asupra viitorilor copii ai pacientului. Este necesar un istoric familial, evaluarea genetică a tulburărilor sindromice versus non-sindromice și, uneori, citogenetica.

Educație și angajare: pot fi afectate negativ, iar nivelurile de activitate ocupațională trebuie evaluate.

Sfârșitul vieții: unii adolescenți cu tulburări complexe pot percepe greșit și cred că au fost vindecați; tranziția la serviciile pentru adulți poate fi prima dată când primesc informații despre mortalitate. Așteptările privind speranța de viață trebuie gestionate, iar adolescenții sunt adesea dispuși să se implice în acest lucru și să joace un rol în luarea deciziilor.

hipertensiunea arterială în viața adultă. Cei cu transpunere a arterelor mari care au suferit o reparație „Muștar”, unde sângele este redirecționat la nivel atrial, lăsând VD conectat la aortă, pot dezvolta insuficiență ventriculară dreaptă la viața adultă. VD este nepotrivit

pentru funcționarea la presiuni sistemice și poate începe să se dilate și să eșueze atunci când pacienții au peste douăzeci sau treizeci de ani.

Cei care au suferit o intervenție chirurgicală care implică atriile pot dezvolta aritmii atriale, iar cei care au cicatrici ventriculare pot dezvolta aritmii ventriculare și trebuie luate în considerare pentru implantarea unui defibrilator cardiac implantabil. Astfel de pacienţi necesită o urmărire atentă încă din anii adolescenței de-a lungul vieții adulte, astfel încât problemele să poată fi identificate precoce și să se instituie un tratament medical sau chirurgical adecvat. Managementul pacienților cu boală cardiacă congenitală a adultului („GUCH") este complex și s-a dezvoltat ca o subspecialitate cardiologică.

BOLI ALE MIOCARDULUI

Deși miocardul este implicat în majoritatea tipurilor de boli de inimă, termenii „miocardită" și „cardiomiopatie" sunt de obicei rezervaţi pentru afecțiunile care afectează în primul rând mușchiul cardiac.

Miocardită

Aceasta este o afecțiune inflamatorie acută care poate avea o etiologie infecțioasă, toxică sau autoimună. Miocardita poate complica multe infecții în care inflamația se poate datora direct infecției miocardului sau efectelor toxinelor circulante. Infecțiile virale sunt cele mai frecvente cauze, cum ar fi virusurile Coxsackie (35 de cazuri la 1000 de infecții) și virusurile gripale A și B (25 de cazuri la 1000 de infecții). Miocardita poate apărea la câteva săptămâni după simptomele virale inițiale și susceptibilitatea este crescută prin tratament cu corticosteroizi, imunosupresie, radiații, leziuni miocardice anterioare și exerciții fizice. Unele infecții bacteriene și protozoare pot fi complicate de miocardită; de exemplu, aproximativ 5% dintre pacienții cu boala Lyme (Borrelia burgdorferi, p. 334) dezvoltă miopericardită, care este adesea asociată cu bloc AV. Etiologiile toxice includ medicamentele care pot afecta direct miocardul (de exemplu cocaina, litiul și medicamentele anticancerigene, cum ar fi doxorubicina) sau care pot provoca o reacţie de hipersensibilitate și miocardită asociată (de exemplu, peniciline și sulfonamide, plumb și monoxid de carbon). Ocazional, afecțiunile autoimune, cum ar fi lupusul eritematos sistemic și artrita reumatoidă, sunt asociate cu miocardită.

Caracteristici clinice și investigații

Miocardita poate fi clasificată după patru manifestări clinice distincte:

Miocardita fulminantă urmează un prodrom viral sau o boală asemănătoare gripei și are ca rezultat insuficiență cardiacă severă sau șoc cardiogen.

Miocardita acută se prezintă pe o perioadă mai lungă cu insuficiență cardiacă; poate duce la cardiomiopatie dilatativă.

Miocardita cronică activă este rară și asociată cu inflamația cronică a miocardului.

• Miocardita cronică persistentă se caracterizează prin infiltrate miocardice focale și poate provoca dureri toracice și aritmii fără a provoca neapărat disfuncție ventriculară.

În miocardită, modificările ECG sunt frecvente, dar nespecifice. Markerii biochimici ai leziunii miocardice (de exemplu troponina I și T, creatin kinaza) pot fi crescuți în fazele incipiente. Ecocardiografia poate evidenția disfuncție ventriculară stângă care este uneori regională (datorită miocarditei focale), iar RMN-ul cardiac poate arăta modele de diagnostic ale inflamației sau infiltrației miocardice. Biopsia endomiocardică este uneori utilizată pentru a confirma diagnosticul.

Management și prognostic

La majoritatea pacienților, miocardita este autolimitată și prognosticul imediat este bun. Cu toate acestea, moartea poate apărea din cauza unei aritmii ventriculare sau a insuficienței cardiace rapid progresive. Miocardita a fost raportată ca o cauză a morții subite și neașteptate la sportivii tineri. Unele forme de miocardită pot duce la miocardită cronică de grad scăzut sau cardiomiopatie dilatativă (vezi mai jos); de exemplu, în boala lui Chagas (p. 360), pacientul se recuperează frecvent după infecția acută, dar continuă să dezvolte o cardiomiopatie cronică dilatată 10 sau 20 de ani mai târziu.

Terapia antimicrobiană specifică poate fi utilizată dacă a fost identificat un organism cauzator; acest lucru este rar, totuși, și în majoritatea cazurilor este disponibilă numai terapia de susținere. Tratamentul pentru insuficiență cardiacă sau aritmii poate fi necesar și pacienții trebuie sfătuiți să evite efortul fizic intens, deoarece există unele dovezi că acest lucru poate induce aritmii ventriculare potențial fatale. Nu există dovezi pentru vreun beneficiu în urma tratamentului cu corticosteroizi și agenți imunosupresori. Rareori este necesar transplantul cardiac sau suportul circulator temporar cu un dispozitiv de asistență ventriculară mecanică.

Cardiomiopatie

Cardiomiopatiile sunt boli ale miocardului și sunt clasificate în funcție de prezentarea lor structurală și funcțională (Fig. 18.103). Pot fi moștenite sau au etiologii infecțioase, toxice sau idiopatice.

Cardiomiopatie dilatată

Aceasta se caracterizează prin dilatare și contracție afectată a VS și adesea a RV. Masa ventriculară stângă este crescută, dar grosimea peretelui este normală sau redusă (vezi Fig. 18.103). Dilatarea inelelor valvulare poate duce la incompetență mitrală și tricuspidă „funcțională”. Modificările histologice sunt variabile, dar includ pierderea miofibrilară, fibroză interstițială și infiltrate de celule T. Diagnosticul diferențial include disfuncția ventriculară din cauza bolii coronariene, iar un diagnostic de cardiomiopatie dilatativă trebuie pus doar atunci când aceasta a fost exclusă.

Patogenia nu este clară, dar cardiomiopatia dilatativă cuprinde probabil un grup eterogen de afecțiuni. Alcoolul poate fi o cauză importantă la unii pacienți. Cel puțin 25% din cazuri sunt moștenite ca trăsătură autozomal dominantă și au fost identificate o varietate de mutații cu o singură genă. Cele mai multe dintre aceste mutații

afectează proteinele din citoscheletul miocitelor (de exemplu, distrofină, lamina A și C, emerină și metavinculină) și multe sunt asociate cu anomalii minore ale mușchilor scheletici. Cele mai multe dintre distrofiile musculare scheletice moștenite legate de X (de exemplu Becker și Duchenne, p. 1228) sunt asociate cu cardiomiopatie. În cele din urmă, o reacție autoimună tardivă la miocardita virală este considerată a fi cauza la un subgrup substanțial de pacienți cu cardiomiopatie dilatativă; se crede că un mecanism similar este responsabil pentru boala mușchiului cardiac care apare la până la 10% dintre pacienții cu infecție HIV avansată.

În America de Nord și Europa, cardiomiopatia dilatativă simptomatică are o incidență de 20 la 100 000 și o prevalență de 38 la 100 000. Bărbații sunt afectați de mai mult de două ori mai des decât femeile. Majoritatea pacienților prezintă insuficiență cardiacă sau se constată că au această afecțiune în timpul investigațiilor de rutină. Aritmia, tromboembolismul și moartea subită pot apărea în orice stadiu; durerea toracică sporadă este un simptom surprinzător de frecvent. ECG prezintă de obicei modificări nespecifice, dar ecocardiografia și RMN cardiac sunt utile în stabilirea diagnosticului. Tratamentul are ca scop controlul insuficienței cardiace care rezultă. Desi unii pacienti raman bine multi ani, prognosticul este variabil si poate fi indicat transplantul cardiac. Pacienții cu cardiomiopatie dilatativă și insuficiență cardiacă moderată sau severă pot fi expuși riscului de moarte subită aritmică. Acest risc este redus substanțial prin terapia medicală riguroasă cu blocanți Ş și antagoniști ai receptorilor de angiotensină. Unii pacienți pot fi luați în considerare pentru implantarea unui defibrilator cardiac și/sau terapie de resincronizare cardiacă (p. 579).

Cardiomiopatie hipertrofică

Aceasta este cea mai frecventă formă de cardiomiopatie, cu o prevalență de aproximativ 100 la 100 000. Se caracterizează prin hipertrofie ventriculară stângă inadecvată și elaborată, cu malaliniere a fibrelor miocardice și fibroză miocardică. Hipertrofia poate fi generalizată sau limitată în mare măsură la septul interventricular (hipertrofia septală asimetrică, vezi Fig. 18.103) sau la alte regiuni (de exemplu cardiomiopatia hipertrofică apicală, o variantă comună în Orientul Îndepărtat).

Insuficiența cardiacă se poate dezvolta deoarece ventriculii rigidi neconformi împiedică umplerea diastolică. Hipertrofia septală poate provoca, de asemenea, obstrucție dinamică a tractului de ieșire a ventriculului stâng (cardiomiopatie obstructivă hipertrofică, HOCM) și regurgitare mitrală din cauza mișcării anterioare sistolice anormale a valvei mitrale

anterioare. Simptomele legate de efort (angină și dificultăți de respirație), aritmia și moartea subită sunt manifestările clinice dominante.

Cardiomiopatia hipertrofică este o afecțiune genetică, de obicei cu transmitere autosomal dominantă, un grad ridicat de penetranță și expresie variabilă. La majoritatea pacienților, se datorează unei singure mutații punctuale a uneia dintre genele care codifică proteinele contractile sarcomerice. Există trei grupuri comune de mutații cu fenotipuri diferite. Mutațiile lanțului greu de beta-miozină sunt asociate cu hipertrofie ventriculară elaborată. Mutațiile troponinei sunt asociate cu hipertrofie mică, și uneori chiar deloc, dar tulburări marcate ale fibrelor miocardice, un răspuns vascular anormal (de exemplu, hipotensiune indusă de efort) și un risc ridicat de moarte subită. Mutațiile proteinei C care leagă miozina tind să

Angina pectorală la efort

Dispneea la efort

Semne

puls sacadat*

Hipertrofie ventriculară stângă palpabilă

Impuls dublu la vârf (al patrulea zgomot cardiac palpabil din cauza hipertrofiei atriale stângi)

Suflu mediu sistolic la bază*

Suflu pansistolic (din cauza insuficienței mitrale) la apex

*Semnele obstrucției tractului de ieșire a ventriculului stâng pot fi crescute prin ridicarea în picioare (retur venos redus), inotropi și vasodilatatoare (de exemplu, nitrat sublingual).

Un istoric de stop cardiac anterior sau tahicardie ventriculară susținută

Sincopă recurentă

Un genotip advers și/sau antecedente familiale

Hipotensiunea arterială indusă de efort

Tahicardie ventriculară nesusținută la monitorizarea ECG ambulatorie

Creștere marcată a grosimii peretelui ventricular stâng

prezente târziu în viață și sunt adesea asociate cu hipertensiune arterială și aritmie.

Simptomele și semnele sunt asemănătoare cu cele ale stenozei aortice, cu excepția faptului că, în cardiomiopatia hipertrofică, caracterul pulsului arterial este sacadat (Casa 18.125).

ECG este anormal și prezintă caracteristici ale hipertrofiei ventriculare stângi cu o mare varietate de anomalii adesea bizare (de exemplu, model pseudo-infarct, inversarea profundă a undei T). Ecocardiografia este diagnostică, deși diagnosticul poate fi dificil atunci când este prezentă o altă cauză a hipertrofiei ventriculare stângi (ex. antrenament fizic – inima sportivilor, hipertensiune arterială) dar gradul de hipertrofie este mai mare decât era de așteptat. Testarea genetică poate facilita diagnosticul și, în unele cazuri, este utilă în screening-ul rudelor persoanelor afectate.

Istoria naturală este variabilă, dar deteriorarea clinică este adesea lentă. Mortalitatea anuală prin moarte subită este de 2-3% în rândul adulților și de 4-6% la copii și adolescenți (Caseta 18.126). Moartea subită apare de obicei în timpul sau imediat după o activitate fizică intensă; într-adevăr, cardiomiopatia hipertrofică este cea mai frecventă cauză de moarte subită la sportivii tineri. Aritmiile ventriculare pot fi responsabile pentru multe dintre acestea.

Beta-blocantele, antagoniștii de calciu care limitează rata (de exemplu verapamil) și disopiramida pot ajuta la ameliorarea simptomelor și uneori la prevenirea atacurilor sincopale; cu toate acestea, nu există un tratament farmacologic despre care se știe cu siguranță că ameliorează prognosticul. Aritmiile sunt frecvente și răspund adesea la tratamentul cu amiodarona. Obstrucția tractului de ieșire poate fi îmbunătățită prin rezecție chirurgicală parțială (miectomie) sau prin infarct iatrogen al septului bazal (ablație septală) folosind o soluție alcoolică administrată de cateter. Un defibrilator cardiac implantabil trebuie luat în considerare la pacienții cu factori clinici de risc pentru moarte subită (vezi Caseta 18.126). Digoxina și vasodilatatoarele pot crește obstrucția tractului de ieșire și trebuie evitate.

Cardiomiopatie ventriculară dreaptă aritmogenă

În această afecțiune, peticele miocardului ventricularului drept sunt înlocuite cu țesut fibros și gras (vezi Fig. 18.102). Este moștenită ca trăsătură autosomal dominantă și are o prevalență de aproximativ 10 la 100 000. Problemele clinice dominante sunt aritmiile ventriculare, moartea subită și insuficiența cardiacă dreaptă. ECG arată de obicei un complex QRS ușor lărgit și unde T inversate în derivațiile precordiale drepte. RMN-ul este un instrument de diagnostic util și este utilizat, împreună cu ECG cu 12 derivații și monitorizarea ECG ambulatorie, pentru a monitoriza rudele de gradul I ale persoanelor afectate. Pacienților cu risc crescut de moarte subită li se poate oferi un defibrilator cardiac implantabil.

Cardiomiopatie restrictivă

În această afecțiune rară, umplerea ventriculară este afectată deoarece ventriculii sunt „rigizi” (vezi Fig. 18.102). Aceasta duce la presiuni atriale mari cu hipertrofie atrială, dilatare și, mai târziu, fibrilație atrială. Amiloidoza este cea mai frecventă cauză în Marea Britanie, deși apar alte forme de infiltrare (de exemplu, boli de stocare a glicogenului), fibroza perimiocitară idiopatică și o formă familială de cardiomiopatie restrictivă. Diagnosticul poate fi foarte dificil și necesită ecocardiografie Doppler complexă, CT sau RMN și biopsie endomiocardică. Tratamentul este simptomatic, dar prognosticul este de obicei prost și poate fi indicat transplantul.

Cardiomiopatie obliterativă

Aceasta este o formă rară de cardiomiopatie restrictivă, care implică endocardul unuia sau ambilor ventriculi; se caracterizează prin tromboză şi fibroză, cu obliterarea treptată a cavităţilor ventriculare (ex. fibroelastoză endomiocardică, vezi Fig. 18.103). Valvulele mitrale și tricuspide devin regurgitante. Insuficiența cardiacă și embolia pulmonară și sistemică sunt caracteristici proeminente. Poate fi asociat uneori cu eozinofilie (ex. leucemie eozinofilă, sindrom Churg-Strauss, p. 1118). În ţările tropicale, boala poate fi responsabilă de până la 10% din decesele cardiace. Mortalitatea este mare: 50% la 2 ani. Se utilizează anticoagularea și terapia antiplachetare, iar diureticele pot ajuta simptomele insuficienţei cardiace. Chirurgia (inlocuirea valvei tricuspide și/sau mitrale cu decorticarea endocardului) poate fi de ajutor în cazuri selectate.

Boli specifice ale mușchiului cardiac

Multe forme de boală specifică a mușchiului cardiac produc un tablou clinic care nu se poate distinge de cardiomiopatia dilatativă (de exemplu, tulburări ale țesutului conjunctiv, sarcoidoză, hemocromatoză, boală alcoolică a mușchiului cardiac, Caseta 18.127). În contrast, amiloidoza și boala cardiacă eozinofilă produc simptome și semne similare cu cele întâlnite în cardiomiopatia restrictivă sau obliterativă, în timp ce boala cardiacă asociată cu ataxia lui Friedreich (p. 1199) poate mima cardiomiopatia hipertrofică.

18.127 Boli specifice ale mușchiului cardiac Infecții

Virale, de exemplu Coxsackie A și B, gripă, HIV

Bacterian, de exemplu difterie, Borrelia burgdorferi

Protozoare, de exemplu tripanosomiaza

Tulburări endocrine și metabolice

Diabet, hipo- și hipertiroidism, acromegalie, sindrom carcinoid, feocromocitom, boli moștenite de depozitare

Boli ale țesutului conjunctiv

Scleroză sistemică, lupus eritematos sistemic, poliarterita nodoasă

Tulburări infiltrative

Hemocromatoză, hemoidoză, sarcoidoză, amiloidoză

Toxine

Doxorubicină, alcool, cocaină, iradiere

Tulburări neuromusculare

Distrophia myotonica, ataxia lui Friedreich

Tratamentul și prognosticul sunt determinate de tulburarea de bază. Abținerea de la alcool poate duce la o îmbunătățire dramatică la pacienții cu boală alcoolică a mușchiului cardiac.

Tumorile cardiace

Tumorile cardiace primare sunt rare (< 0,2% din autopsii), dar inima și mediastinul pot fi locurile metastazelor. Majoritatea tumorilor primare sunt benigne (75%) și, dintre acestea, majoritatea sunt mixoame. Restul sunt fibroame, lipoame, fibroelastoame și hemangioame.

Mixom atrial

Mixoamele apar cel mai frecvent în LA ca tumori polipoide simple sau multiple, atașate printr-un pedicul de septul interatrial. Sunt de obicei gelatinose, dar pot fi solide și chiar calcificate, cu tromb suprapus.

La examinare, primul zgomot cardiac este de obicei puternic și poate exista un suflu de insuficiență mitrală cu un sunet diastolic variabil (tumoare „plop") din cauza prolapsului masei prin valva mitrală. Tumora poate fi detectată incidental la ecocardiografie, sau în urma investigațiilor de pirexie, sincopă, aritmii sau embolii. Ocazional, afecțiunea se prezintă cu stare de rău și caracteristici sugestive pentru o tulburare a țesutului conjunctiv, inclusiv o VSH crescută.

Tratamentul este prin excizie chirurgicală. Dacă pediculul este îndepărtat, mai puțin de 5% din tumori reapar.

BOLI ALE PERICARDULUI

Sacul pericardic normal conține aproximativ 50 ml de lichid, similar cu limfa, care lubrifiază suprafața inimii. Pericardul limitează distensia inimii, contribuie la interdependența hemodinamică a ventriculilor și acționează ca o barieră în calea infecției. Cu toate acestea, absența congenitală a pericardului nu are ca rezultat limitări clinice sau funcționale semnificative.

Pericardită acută

Etiologie

Inflamația pericardică se poate datora unui număr de patologii (caseta 18.128), dar uneori rămâne inexplicabilă. Pericardita și miocardita coexistă adesea, iar toate formele de pericardită pot produce un revărsat pericardic (vezi mai jos) care, în funcție de etiologie, poate fi fibrinos, seros, hemoragic sau purulent.

Un exudat fibrinos poate duce în cele din urmă la diferite grade de formare de aderență, în timp ce pericardita seroasă produce adesea un revărsat mare de lichid tulbure, de culoare păi, cu un conținut ridicat de proteine.

Un revărsat hemoragic se datorează adesea unei boli maligne, în special carcinomului de sân sau bronhiilor și limfomului.

Pericardita purulentă este rară și poate apărea ca o complicație a septicemiei, prin răspândire directă dintr-o infecție intratoracică sau dintr-o leziune penetrantă.

Caracteristici clinice

Durerea caracteristică pericarditei este retrosternală, iradiază către umeri și gât și este de obicei agravată de respirație profundă, mișcare, schimbarea poziției, exerciții fizice și înghițire. O febră de grad scăzut este frecventă. O frecare pericardică este un zgomot superficial de zgârieturi sau zgârieturi ascuțit, produs de mișcarea pericardului inflamat și este un diagnostic de pericardită; este de obicei auzită în sistolă, dar poate fi și audibilă în diastolă și are adesea o calitate „încoace și încoace”.

Investigatii si management

ECG arată supradenivelarea ST cu concavitate în sus (Fig. 18.104) peste zona afectată, care poate fi larg răspândită. Depresia intervalului PR este un indicator foarte specific al pericarditei acute. Mai târziu, poate exista inversarea undei T, mai ales dacă există un grad de miocardită.

Durerea este de obicei ameliorată cu aspirina (600 mg de 6 ori pe zi), dar poate fi necesar un agent antiinflamator mai puternic, cum ar fi indometacina (25 mg de 3 ori pe zi). Colchicina sau corticosteroizii pot suprima simptomele, dar nu există dovezi că accelerează vindecarea.

În pericardita virală, recuperarea are loc de obicei în câteva zile sau săptămâni, dar pot exista recidive (pericardită cronică recidivante). Pericardita purulentă necesită

tratament cu terapie antimicrobiană, pericardiocenteză și, dacă este necesar, drenaj chirurgical.

Revărsat pericardic

Dacă se dezvoltă un revărsat pericardic, există uneori o senzație de opresiune retrosternală. O efuziune este dificil de detectat clinic. Zgomotele inimii pot deveni mai liniștite, deși frecarea nu este întotdeauna eliminată.

Tensiunile QRS de pe ECG sunt adesea reduse în prezența unei efuzii mari. Complexele QRS pot alterna în amplitudine datorită mișcării inimii în sens invers în interiorul sacului pericardic umplut cu lichid (alternanțe electrice). Radiografia toracică poate arăta o dimensiune crescută a siluetei cardiace și, atunci când există o efuziune mare, aceasta are un aspect globular. Ecocardiografia este investigația definitivă și este utilizată pentru a monitoriza mărimea efuziunii și efectul acestuia asupra funcției cardiace (Fig. 18.105).

Tamponadă cardiacă

Acest termen este folosit pentru a descrie insuficiența cardiacă acută datorată comprimării inimii de către o efuziune mare sau în curs de dezvoltare rapidă și este descris în detaliu la pagina 545. Constatările fizice tipice sunt de JVP semnificativ crescută, hipotensiune arterială, pulsus paradoxus (p. 532) și oligurie. Prezentările atipice pot apărea atunci când efuziunea este loculată ca urmare a unei pericardite anterioare sau a unei intervenții chirurgicale cardiace.

Aspirația pericardică (pericardiocenteză)

Aspirația unui revărsat pericardic este indicată în scopuri de diagnostic sau pentru tratamentul tamponadei cardiace. Se introduce un ac sub ghidare ecocardiografică medial de apexul cardiac sau sub procesul xifoid, îndreptat în sus, spre umărul stâng. Calea de alegere va depinde de experiența operatorului, de forma pacientului și de poziția efuziunii. Câțiva mililitri de lichid aspirați prin ac pot fi suficienți în scopuri de diagnostic, dar drenajul pericardic este necesar pentru ameliorarea simptomelor.

Complicațiile pericardiocentezei includ aritmii, leziuni ale unei artere coronare și sângerări cu exacerbare a tamponadei ca urmare a leziunii VD. Când tamponada se datorează rupturii cardiace sau disecției aortice, aspirația pericardică poate precipita sângerări potențial fatale și, în aceste situații, intervenția chirurgicală de urgență este tratamentul de elecție. O efuziune vâscoasă, loculată sau recurentă poate necesita, de asemenea, un drenaj chirurgical formal.

Pericardita tuberculoasă

Pericardita tuberculoasă poate complica tuberculoza pulmonară dar poate fi și prima manifestare a infecției. În Africa, un revărsat pericardic tuberculos este o caracteristică comună a SIDA (p. 405).

Afecțiunea se prezintă de obicei cu stare de rău cronică, scădere în greutate și febră scăzută. De obicei se dezvoltă un revărsat, iar pericardul poate deveni gros și neclintit, ducând la constricție sau tamponare pericardică. Un revărsat pleural asociat este adesea prezent.

Diagnosticul poate fi confirmat prin aspirarea lichidului și examen direct sau cultură pentru bacili tuberculi. Tratamentul necesită chimioterapie antituberculoasă specifică (p. 693); în plus, o cură de 3 luni de prednisolon (doza inițială de 60 mg pe zi, care scade rapid) îmbunătățește rezultatul.

Pericardită cronică constrictivă

Pericardita constrictivă se datorează îngroșării progresive, fibrozei și calcificării pericardului. De fapt, inima este închisă într-o coajă solidă și nu se poate umple corespunzător. Calcificarea se poate extinde în miocard, deci poate exista și contracția miocardică afectată. Afecțiunea urmează adesea unui atac de pericardită tuberculoasă, dar poate complica și hemopericardul, pericardita virală, artrita reumatoidă și pericardita purulentă. Adesea este imposibil să identifici insulta inițială.

Caracteristici clinice și management

Simptomele și semnele congestiei venoase sistemice sunt semnele distinctive ale pericarditei constrictive. Fibrilația atrială este frecventă și există adesea ascită dramatică și hepatomegalie (caseta 18.129). Respirația nu este un simptom proeminent, deoarece plămânii sunt rareori congestionați.

Afecțiunea este uneori trecută cu vederea, dar trebuie suspectată la orice pacient cu insuficiență cardiacă dreaptă inexplicabilă și inimă mică. O radiografie toracică, care poate evidenția calcificare pericardică (Fig. 18.106), și ecocardiografia ajută adesea la stabilirea diagnosticului. Scanarea CT este utilă pentru imagistica calcificării pericardice.

Pericardita constrictivă este adesea dificil de diferențiat de cardiomiopatia restrictivă, iar diagnosticul final poate depinde de studii eco-Doppler complexe și cateterizare cardiacă. Rezecția chirurgicală a pericardului bolnav poate duce la o îmbunătățire dramatică, dar are o morbiditate ridicată cu rezultate dezamăgitoare până la 50% dintre pacienți.

Fig. 18.106 Radiografia toracică laterală de la un pacient cu insuficiență cardiacă severă din pericardită cronică constrictivă. Există o calcificare puternică a pericardului.

Informații suplimentare și mulțumiri

Informații suplimentare și mulțumiri

Site-uri web

www.acc.org Colegiul American de Cardiologie (ACC): acces gratuit la liniile directoare pentru evaluarea și gestionarea multor afecțiuni cardiace.

www.americanheart.org Asociația Americană a Inimii (AHA): acces gratuit la toate ghidurile ACC/AHA/ESC, declarațiile științifice AHA și fișele informative pentru pacienți.

www.escardio.org Societatea Europeană de Cardiologie (ESC): acces gratuit la ghiduri pentru diagnosticarea și gestionarea multor afecțiuni cardiace și la modulele educaționale.

Mulțumiri de cifre

Page 526 insets (Hemoragie splinter, puls venos jugular, flush malar, xantoame tendinoase), Fig. 18.91, 18.92 inset (eco Doppler), 18.93 insets (Erupție petechială, infarct unghial) Newby D, Grubb N. Text colorat ilustrat. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2005; drepturi de autor Elsevier.

Figurile 18.19, 18.70 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 93; februarie 2007; p. 42 (anexa 1) și 47 (anexa 4).

Figurile 18.34, 18.35 Ghidurile Consiliului de Resuscitare (Marea Britanie).

Fig. 18.61 Stary HC, et al. Tiraj 1995; 92:1355-1374. © 1995 American Heart Association.

Fig. 18.62 Diagrama de predicție a riscului cardiovascular al societăților britanice comune, reprodusă cu permisiunea Universității din Manchester.

Figurile 18.84, 18.85 Din Ghidul clinic 127 NICE, Hipertensiune arterială; august 2011.

Fig. 18.86 inset (Erythema marginatum) Savin JA, Hunter JAA, Hepburn NC. Semne ale pielii în medicina clinică. Londra: Mosby-Wolfe; 1997; drepturi de autor Elsevier.

Fig. 18.94 Adaptat după Drews U. Color atlas of embryology. Stuttgart: Georg Thieme; 1995 (Fig. 6.9, p. 299).

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

PT Reid JA Innes

Boala respiratorie

19

EXAMENUL CLINIC AL SISTEMULUI RESPIRATOR

Toracele A-A

(vezi vizavi)

Fața, gura și ochii

Buze strânse

Cianoza centrala

Anemie

sindromul Horner

(Cap. 26)

Puls venos jugular

Ridicat

Pulsând

Tensiunea arterială

Paradoxul arterial

Puls radial

Rata

Ritm

Mâinile

Cluburi digitale

Colorarea gudronului Cianoză periferică Semne de ocupație Clapa de reținere a CO2

Finger clubbing^

O cifoscolioză idiopatică

^0 Edemul picioarelor

Cor pulmonale Tromboza venoasă

(de ex. pectus excavatum) Cicatrici Desenul intercostal Simetria expansiunii Hiperinflație Mișcarea paradoxală a coastelor (diafragma joasă plată)

^0 Palpare

DACA din fata:

Traheea centrală

Distanța cricosternală

Apex cardiac deplasat Expansiune

Din spate:

Expansiunea limfadenopatiei cervicale

^0 Percuție

Rezonant sau plictisitor

„Stony dull” (efuziune)

^^Auscultatie

Sunete respiratorii:

normal, bronșic, mai tare sau mai moale

Sunete adăugate: șuierături, trosnituri, frecări

Voce vorbită (rezonanță vocală): absentă (efuziune), crescută (consolidare)

voce șoaptă:

pectorilocva şoptind

Observare

Frecvența respiratorie

Cașexie, febră, erupție cutanată

Sputa (vezi mai jos)

Fetor

• Locale

Livrarea oxigenului (mască, canule) Nebulizatoare

Inhalatoare

infecție infecție bronșiectazie,

embolie pulmonară

Piept hiperumflat „butoi”

Boala pulmonară obstructivă cronică

Piept hiperumflat „butoi”

Inima sună cel mai tare în epigastru

Extracția intercostală în timpul inspirației

Apexul cardiac nu este palpabil

Pierderea tonității cardiace la percuție

Utilizarea mușchilor accesorii

Auscultatie Reducerea zgomotelor respiratorii - respiratie suieratoare

Respirație cu buze strânse

Cianoza centrala

Expirare prelungită

Distanța cricosternală redusă

Vezi și Fig. 19.57

Plămâni mici Expansiune redusă -

Cianoza centrala

tahipnee

Auscultatie Crestături inspiratorii fine la baze

Mișcarea spre interior a coastelor inferioare la inspirație (diafragma plată joasă)

Percuție surdă la baze
(diafragmă înaltă)

De asemenea: JVP crescută, edem periferic dacă cor pulmonar

De asemenea: bătăi cu degetele frecvente în
fibroza pulmonară idiopatică; JVP crescută
și edem periferic dacă cor pulmonar

Pneumonie din lobul mediu drept

Colapsul lobului superior drept

Inspecţie

tahipnee

Cianoza centrala (daca este severa)

Palpare

^Extindere pe R

Percuţie

Auscultatie in zona mediana si axila dull R

Sunete respiratorii bronșice și rezonanță Tvocală peste consolidare și pectoriloc șoaptă

Frecare pleurală dacă pleurezie

cu raze X

Trahee deviată (la R)

Fisura orizontală ridicată ^Volum R hemitorace Se poate observa masa centrală (hilară).

Inspecţie

^Volum R zona superioară

Palpare

Traheea deviată spre R

^Expansion R zona superioară Percuție

Dull R zona superioara Auscultatie

^Sunete respiratorii cu obstrucție centrală

Revărsat pleural drept mare

Inspecţie

Tahipnee (durere, reflex de deflație)

Palpare

^Expansion R partea Percuție

Rezonant sau hiper-rezonant pe R

Auscultatie

Zgomote de respirație absente pe R

De asemenea, provoacă pneumotoraxul de tensiune

Deviația traheei spre partea opusă Tahicardie și hipotensiune arterială

Inspecţie

tahipnee

Palpare

^Extindere pe R

Traheea și apexul pot fi mutate în L

Percuţie

Stony plictisitor

R zonele medii și inferioare Auscultație

Zgomote respiratorii absente și rezonanță vocală R baza Respirația bronșică sau trosnituri deasupra revărsării

Inserturi (colapsul lobului superior) http://3.bp.blogspot.com; (Pneumotorax) http://chestatlas.com; (Revărsat pleural) www.ispub.com - vezi p. 731.

Boala respiratorie este responsabilă pentru o povară majoră de morbiditate și deces prematur, afecțiuni precum tuberculoza, gripa pandemică și pneumonia fiind cele mai importante din punct de vedere al sănătății mondiale. Prevalența în creștere a alergiilor, astmului și a bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC) contribuie la povara generală a bolilor cronice în comunitate. Până în 2025, se anticipează că numărul fumătorilor de ţigări din întreaga lume va crește la 1,5 miliarde, asigurând o povară tot mai mare a afecțiunilor respiratorii legate de tutun.

Boala respiratorie acoperă o gamă largă de patologii, inclusiv procese infecțioase, inflamatorii, neoplazice și degenerative. Practicarea medicinei respiratorii necesită astfel colaborarea cu o serie de discipline. Progresele recente au îmbunătățit viața multor pacienți cu boală pulmonară obstructivă, fibroză chistică, apnee obstructivă în somn și hipertensiune pulmonară, dar perspectivele rămân slabe pentru cancerul pulmonar și alte cancere respiratorii și pentru unele dintre afecțiunile pulmonare fibrozante.

ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE FUNCȚIONALĂ

Plămânii ocupă cele două treimi superioare ale toracelui osos, delimitați medial de coloana vertebrală, inimă și mediastin și inferior de diafragmă. În timpul respirației, mișcarea liberă a suprafeței pulmonare în raport cu peretele toracic este facilitată de contactul de alunecare între pleura parietală și viscerală, care acoperă suprafața interioară a peretelui toracic și respectiv plămânul și sunt în mod normal în strânsă apoziție. Inspirația presupune contracția în jos a diafragmei în formă de cupolă (inervată de nervii frenici proveniți din C3, 4 și 5) și deplasarea în sus, spre exterior a coastelor pe articulațiile costovertebrale, cauzată de contracția mușchilor intercostali externi (inervați de nervii intercostali proveniți din cordoanele spinale). Expirația este în mare parte pasivă, determinată de recul elastic al plămânilor.

Căile aeriene conducătoare de la nas la alveole conectează mediul extern cu suprafața alveolară extinsă, subțire și vulnerabilă. Pe măsură ce aerul este inhalat prin căile aeriene superioare, acesta este filtrat în nas, încălzit la temperatura corpului și complet saturat cu vapori de apă; recuperarea parțială a acestei călduri și umiditate are loc la expirare. Secțiunea transversală totală a căilor respiratorii este cea mai mică în glotă și trahee, făcând căile respiratorii centrale deosebit de vulnerabile la obstrucția de către corpi străini și tumori. Zgomotele normale ale respirației provin în principal din fluxul de aer turbulent rapid din laringe, trahee și bronhii principale.

Multitudinea de căi respiratorii mici din interiorul parenchimului pulmonar are o zonă de secțiune transversală combinată foarte mare (peste 300 cm2 în bronhiolele respiratorii de a treia generație), rezultând debite foarte lente. Fluxul de aer este în mod normal silențios aici, iar transportul gazului are loc în mare parte prin difuzie în generațiile finale. Diviziunile bronșice și pulmonare majore sunt prezentate în Figura 19.1.

Acinul (Fig. 19.2) este unitatea de schimb de gaze a plămânului și cuprinde bronhiole respiratorii ramificate

și aglomerări de alveole. Aici aerul intră în contact strâns cu sângele din capilarele pulmonare (distanță gaz-sânge < 0,4 pm) și au loc absorbția de oxigen și excreția de CO_2. Alveolele sunt căptușite cu celule epiteliale aplatizate (pneumocite de tip I) și câteva pneumocite de tip II, mai cuboidale. Acestea din urmă produc surfactant, care este un amestec de fosfolipide care reduce tensiunea superficială și contracarează tendința alveolelor de a se prăbuși sub tensiune superficială. Pneumocitele de tip II se pot diviza pentru a reconstitui pneumocitele de tip I după leziuni pulmonare.

Mecanica pulmonară

Pereții alveolari sănătoși conțin o rețea fină de elastină și fibre de colagen (vezi Fig. 19.2). Volumul plămânilor la sfârșitul unei expirări normale („normale") se numește capacitatea reziduală funcțională (FRC). La acest volum, recul elastic interior al plămânilor (rezultat din fibrele de elastină și tensiunea superficială în lichidul de căptușeală alveolar) este echilibrat de rezistența peretelui toracic la deformarea spre interior din forma sa de repaus, provocând presiune negativă în spațiul pleural. Fibrele de elastină permit plămânului să fie ușor dilatată la volumele fiziologice ale plămânilor, dar fibrele de colagen provoacă o rigiditate crescândă pe măsură ce se apropie umflarea completă, astfel încât, în sănătate, volumul inspirator maxim este limitat de plămân (mai degrabă decât de peretele toracic). În plămân, greutatea țesutului comprimă regiunile dependente și distend părțile superioare, astfel încât o parte mai mare a respirației inhalate trece în regiunile bazale, care primesc, de asemenea, cel mai mare flux de sânge ca urmare a gravitației. Fibrele de elastină din pereții

alveolari mențin o permeabilitate mică a căilor respiratorii prin tracțiune radială pe pereții căilor respiratorii. Chiar și în sănătate, însă, aceste căi respiratorii mici se îngustează în timpul expirației deoarece sunt înconjurate de alveole la presiune mai mare, dar sunt împiedicate să se prăbușească prin tracțiune elastică radială. Volumul care poate fi expirat este astfel limitat doar de capacitatea mușchilor expiratori de a distorsiona peretele toracic spre interior. În emfizem, pierderea pereților alveolari lasă căile respiratorii mici nesusținute, iar prăbușirea lor la expirare cauzează captarea aerului și volumul expirator final mare (p. 673).

Controlul respirației

Neuronii motori respiratori din medula oblongata posterioară sunt originea ciclului respirator. Activitatea lor este modulată de multiple inputuri externe în sănătate și în boală (vezi Fig. 19.10, p. 657):

Chemoreceptorii centrali din medula ventrolaterală simt pH-ul lichidului cefalorahidian (LCR) și sunt stimulați indirect de o creștere a PCO2 arterială.

Corpii carotidieni simt hipoxemia, dar sunt activați în principal de valorile PO2 arteriale sub 8 KPa (60 mmHg). De asemenea, sunt sensibilizați la hipoxie prin creșterea PCO2 arterială.

Fusoarele musculare din mușchii respiratori simt modificările sarcinii mecanice.

Fibrele senzoriale vagale din plămâni pot fi stimulate prin întindere, prin toxine inhalate sau prin procese de boală în interstițiu.

Influențele corticale (voliționale) și limbice (emoționale) pot depăși controlul automat al respirației.

Potrivirea ventilației/perfuziei și a circulației pulmonare

Pentru a realiza un schimb optim de gaze în plămâni, distribuția regională a ventilației și perfuziei trebuie să fie egală. La nivel segmentar și subsegmentar, hipoxia constrânge arteriolele pulmonare și CO2 din căile respiratorii dilată bronhiile, ajutând la menținerea unei bune potriviri regionale a ventilației și perfuziei. Boala pulmonară poate crea regiuni de subventilație sau subperfuzie relativă, care perturbă această potrivire regională, provocând insuficiență respiratorie (p. 663). Pe lângă cauzarea nepotrivirii ventilație-perfuzie, bolile care distrug capilarele sau îngroșează membrana capilară alveolară (de exemplu emfizemul sau fibroza) pot afecta direct difuzia gazelor.

Circulația pulmonară în sănătate funcționează la presiune scăzută (aproximativ 24/9 mmHg) și poate găzdui creșteri mari de debit cu o creștere minimă a presiunii, cum ar fi în timpul efortului. Hipertensiunea pulmonară apare atunci când vasele sunt distruse de

emfizem, obturate de tromb, implicate în inflamația interstițială sau îngroșate de boala vasculară pulmonară. Ventriculul drept răspunde prin hipertrofie, cu deviație a axei drepte și P pulmonale pe ECG. Hipertensiunea pulmonară cu hipoxie și hipercapnie este asociată cu retenție generalizată de sare și apă („cor pulmonale"), cu creșterea presiunii venoase jugulare (JVP) și edem periferic. Se crede că aceasta rezultă în principal dintr-o incapacitate a rinichiului hipoxic și hipercapnic de a excreta suficientă sare și apă.

Apărarea plămânilor

Apărarea căilor aeriene superioare

Particulele mari din aer sunt prinse de firele de păr nazale, iar particulele mai mici care se depun pe mucoasă sunt îndepărtate spre orofaringe de către epiteliul ciliat columnar care acoperă cornitele și septul (Fig. 19.3). În timpul tusei, efortul muscular expirator împotriva unei glote închise are ca rezultat o presiune intratoracică ridicată, care este apoi eliberată exploziv. Peretele traheal posterior flexibil este împins spre interior de presiunea mare din jur, ceea ce reduce secțiunea transversală a traheei și astfel maximizează viteza aerului pentru a obține o expectorație eficientă. Laringele acționează și ca un sfincter, protejând căile respiratorii în timpul înghițirii și vărsăturilor.

Apărarea căilor respiratorii inferioare

Sterilitatea, structura și funcția căilor respiratorii inferioare sunt menținute printr-o strânsă cooperare între răspunsurile imune înnăscute și adaptative (p. 72 și 76).

Răspunsul înnăscut în plămâni este caracterizat de o serie de mecanisme de apărare nespecifice. Particulele inhalate sunt prinse în mucusul căilor respiratorii și curățate de scara rulantă mucociliară. Fumul de țigară crește secreția de mucus, dar reduce clearance-ul mucociliar și predispune la infecții ale tractului respirator inferior, inclusiv pneumonie. Defect

Capacitate de rezervă: o reducere semnificativă a funcției poate apărea odată cu îmbătrânirea, cu doar un efect minim asupra respirației normale, dar capacitatea de a combate boala acută este redusă.

Scăderea VEMS: raportul FEV1/FVC (volum expirator forțat/capacitate vitală forțată, p. 652) scade cu aproximativ 0,2% pe an de la 70% la vârsta de 40-45 de ani, datorită scăderii reculului elastic în căile respiratorii mici odată cu vârsta. Fumatul accelerează această scădere de trei ori în medie. Simptomele apar de obicei numai atunci când VEMS scade sub 50% din cea estimată.

Creșterea nepotrivirii ventilație-perfuzie: reducerea reculului elastic determină o tendință a căilor respiratorii mici de a se prăbuși în timpul expirației, în special în zonele dependente ale plămânilor, reducând astfel ventilația.

Răspunsuri ventilatorii reduse la hipoxie și hipercapnie: persoanele în vârstă pot fi mai puțin tahipneice pentru orice scădere dată a PaO_2 sau creștere a $PaCO_2$.

Deteriorarea apărării împotriva infecțiilor: datorită numărului redus de celule epiteliale glandulare, ceea ce duce la o reducere a mucusului protector.

Scăderea absorbției maxime de oxigen: datorită unei combinații de deficiențe ale mușchilor și ale sistemelor respirator și cardiovascular. Aceasta duce la o reducere a rezervei cardiorespiratorii și a capacității de efort.

Pierderea complianței peretelui toracic: datorită spațiilor discale intervertebrale reduse și osificării cartilajelor costale; forța și rezistența mușchilor respiratori scad de asemenea. Aceste modificări devin importante doar în prezența altor boli respiratorii.

Fig. 19.3 Scara rulantă mucociliară. Micrografie electronică cu scanare a epiteliului respirator care arată un număr mare de cili (C) acoperiți de „pluta" de mucus (M).

transportul mucociliar este, de asemenea, o caracteristică a mai multor boli rare, inclusiv sindromul Kartagener, sindromul Young și sindromul dismotilității ciliare, care se caracterizează prin infecții sino-pulmonare repetate și bronșiectazie.

Secrețiile căilor respiratorii conțin o serie de peptide antimicrobiene (cum ar fi defensine, imunoglobulina A (IgA) și lizozimă), antiproteinaze și antioxidanți. Mulți ajută la opsonizarea și uciderea bacteriilor și la reglarea puternicelor enzime proteolitice secretate de celulele inflamatorii. În special, a1-antiproteinaza (A1Pi) reglează elastaza neutrofilă, iar deficiența acesteia poate fi asociată cu emfizemul prematur.

Macrofagele înghit microbi, praf organic și alte particule. Ei nu sunt capabili să digere agenți anorganici, cum ar fi azbestul sau silicea, care duc la moartea lor și la eliberarea de enzime proteolitice puternice care provoacă leziuni parenchimatoase. Numărul de neutrofile din căile respiratorii este scăzut, dar circulația pulmonară conține un grup marginal care poate fi recrutat rapid ca răspuns la infecția bacteriană. Acest lucru poate explica importanța leziunilor pulmonare în sindroamele de sepsis și traume.

Imunitatea adaptativă se caracterizează prin specificitatea răspunsului și dezvoltarea memoriei. Celulele dendritice pulmonare facilitează prezentarea antigenului la limfocitele T și B.

INVESTIGARE A BOLILOR RESPIRATORII

Un istoric detaliat, o examinare amănunțită și testele hematologice și biochimice de bază indică de obicei diagnosticul probabil și diferența. O serie de alte investigații sunt în mod normal necesare pentru a confirma diagnosticul și/sau monitorizarea activității bolii.

Imagistica

Radiografia toracică „plată".

Aceasta se efectuează asupra majorității pacienților suspectați de boală toracică. Un film postero-anterior (PA) oferă informații despre câmpurile pulmonare, inimă, mediastin, structuri vasculare și cușcă toracică (Fig. 19.4). Informații suplimentare pot fi obținute dintr-un film lateral, în special dacă se suspectează o patologie în spatele umbrei inimii sau adânc în șanțurile diafragmatice. O abordare a interpretării radiografiei toracice este prezentată în Caseta 19.2, iar anomaliile comune sunt enumerate în Caseta 19.3.

Capetele claviculare simetrice

Corect

costofrenic

unghi

Apex pulmonar Trahee pe fiecare parte a coloanei vertebrale - fără rotație

Frontiera atrială dreaptă

Marginea ventriculară stângă

hilul drept

Marginea medială a scapulei Arcul aortic

Hilul stâng

Hemidiafragma dreapta

Unghiul cardiofrenic drept

Apex cardiac

Hemidiafragma stângă (în mod normal mai jos decât dreapta)

Bulă de aer gastrică

Fig. 19.4 Radiografia toracică normală.

Marcajele plămânilor constau în linii ramificate și conice care iradiază din hilă. Acolo unde căile respiratorii și vasele se întorc spre film, ele pot apărea ca cercuri deschise sau pline (vezi polul superior al hilului drept). Omoplatele pot suprapune câmpurile pulmonare; urmăriți marginea structurilor osoase pentru a evita confundarea acestora cu umbre pleurale sau pulmonare. Pentru a verifica hiperinflația, numărați coastele; dacă mai mult de 10 sunt vizibile posterior deasupra diafragmei, plămânii sunt hiperumflați. Din Innes 2009 - vezi p. 731.

19

19.3 Anomalii frecvente ale radiografiei toracice

Umbrire pulmonară și pleurală

Consolidare: infecție, infarct, inflamație și rareori carcinom cu celule bronhoalveolare

Colaps lobar: obturarea mucusului, tumora, compresia ganglionilor limfatici

Nodul solitar: vezi pagina 660

Noduli multipli: tuberculoză miliară (TB), inhalare de praf, malignitate metastatică, pneumonie varicela vindecată, boală reumatoidă

Umbre inelare, linii de cărări și umbre tubulare: bronșiectazie

Leziuni cavitatoare: tumoră, abces, infarct, pneumonie (Staphylococcus/Klebsiella), granulomatoză cu poliangeită

Umbre reticulare, nodulare și reticulonodulare: boală pulmonară parenchimatoasă difuză, infecție

Anomalii pleurale: lichid, plăci, tumoră

Transluciditate crescută

Bullae

Pneumotorax

• Oligamie

Anomalii hilare

Mărirea hilară unilaterală: TBC, carcinom bronșic, limfom

Mărirea hilară bilaterală: sarcoid, limfom, TBC, silicoză

Alte anomalii

• Hernie hiatala

• Emfizem chirurgical

Umbrirea crescută poate reprezenta acumulare de lichid, colaps lobar sau consolidare. Consolidarea necomplicată nu trebuie să modifice poziția mediastinului, iar prezența unei bronhograme aeriene înseamnă că bronhiile proximale sunt permeabile. Colapsul (care implică obstrucția bronhiei lobare) este însoțit de pierderea volumului și deplasarea mediastinului spre partea afectată (Fig. 19.5).

Prezența umbrelor inelare (bronhii îngroșate văzute la capăt), a umbrelor cărărilor tehnologice (bronhii îngroșate laterale) sau a umbrelor tubulare (bronhii pline cu secreții) sugerează bronșiectazie, dar tomografia computerizată este un test mult mai sensibil decât radiografia simplă în bronșiectazie. Prezența lichidului pleural este sugerată de o umbră

bazală densă, care, la pacientul erect, urcă spre axilă (p. 645). În embolia pulmonară mare, oligaemia relativă poate face ca un câmp pulmonar să pară anormal de întunecat.

Tomografia computerizată

Tomografia computerizată (CT) oferă imagini detaliate ale parenchimului pulmonar, mediastinului, pleurei și structurilor osoase. Gama afișată de densități poate fi ajustată pentru a evidenția diferite structuri, cum ar fi parenchimul pulmonar, structurile vasculare mediastinale sau osul. Software-ul sofisticat facilitează reconstrucția tridimensională a toracelui și bronhoscopia virtuală.

CT este superioară radiografiei toracice în determinarea poziției și mărimii unei leziuni pulmonare și dacă este prezentă calcificare sau cavitație. Acum este utilizat în mod obișnuit în evaluarea pacienților cu plămâni suspectați

Fig. 19.5 Caracteristici radiologice ale colapsului lobar cauzat de obstrucția bronșică. Linia punctată din desene reprezintă poziția normală a diafragmei. Zona roz închis reprezintă amploarea umbririi observată pe raze X.

cancer și facilitează biopsia percutanată cu ac ghidată. Informații despre stadiul tumorii pot fi obținute prin examinarea mediastinului, ficatului și glandelor suprarenale.

CT de înaltă rezoluție (HRCT) folosește secțiuni subțiri pentru a oferi imagini detaliate ale parenchimului pulmonar și este deosebit de utilă în evaluarea bolii pulmonare

parenchimatoase difuze, identificarea bronșiectaziei (Fig. 19.30, p. 679) și evaluarea tipului și extinderii emfizemului.

Evaluarea circulației pulmonare

Angiografia pulmonară CT (CTPA) a devenit investigația de elecție în diagnosticul tromboembolismului pulmonar (vezi Fig. 19.69, p. 679), când poate fie confirma embolia suspectată, fie evidențiază un diagnostic alternativ. Acesta a înlocuit în mare măsură scanarea ventilației-perfuzie pe bază de radioizotopi, deși aceasta din urmă continuă să ofere informații utile în evaluarea preoperatorie a pacienților luați în considerare pentru rezecția pulmonară. În hipertensiunea pulmonară, evaluarea ecocardiografică Doppler a jeturilor de insuficiență tricuspidiană permite măsurarea precisă non-invazivă a presiunii arterei pulmonare în majoritatea cazurilor. Cateterizarea inimii drepte este încă utilizată în investigarea pacienților cu hipertensiune pulmonară în centre specializate, deoarece permite măsurarea precisă a răspunsului la vasodilatatoarele pulmonare.

Tomografia cu emisie de pozitroni

Scanerele cu tomografie cu emisie de pozitroni (PET) exploatează capacitatea țesutului malign de a absorbi și metaboliza cu aviditate glucoza. Radiotrasorul 18F-fluorodeoxiglucoza (FDG) este perfuzat și absorbit rapid de țesutul malign. Apoi este fosforilat, dar nu poate fi metabolizat în continuare, devenind „prins” în celulă. PET este utilă în investigarea nodulilor pulmonari și în stadializarea ganglionilor mediastinali și a bolii metastatice distale la pacienții cu cancer pulmonar. Valoarea predictivă negativă este mare; cu toate acestea, valoarea predictivă pozitivă este slabă. Co-înregistrarea PET și CT (PET-CT) îmbunătățește localizarea și caracterizarea depozitelor active metabolic (Fig. 19.6). Progresele viitoare vor vedea combinația dintre PET și imagistica prin rezonanță magnetică (IRM).

Ultrasunete

Ecografia este utilizată pentru a evalua spațiul pleural pentru lichidul pleural, care apare ca un spațiu hipoecogen. De asemenea, permite vizualizarea directă a diafragmei și a organelor solide, cum ar fi ficatul, splina și rinichii, permițând astfel aspirația pleurală în siguranță, biopsia și inserarea drenajului toracic intercostal. Ecografia poate fi, de asemenea, utilizată pentru a ghida biopsia cu ac a ganglionilor limfatici superficiali sau a maselor de perete toracic și oferă informații utile despre forma și mișcarea diafragmei. Ecografia endobronșică (EBUS) este descrisă mai jos.

Examen endoscopic

Laringoscopia

Laringele poate fi inspectat direct cu un laringoscop cu fibră optică și acest lucru este util în cazurile de suspiciune de disfuncție a corzilor vocale, când mișcarea paradoxală a corzilor vocale poate imita astmul. Tumorile pulmonare din partea stângă pot implica nervul

laringian recurent stâng, paralizând coarda vocală stângă și ducând la o voce răgușită și o tuse „bovină”.

Bronhoscopie

Traheea și primele 3-4 generații de bronhii pot fi inspectate cu ajutorul unui bronhoscop flexibil. Bronhoscopia flexibilă se efectuează de obicei sub anestezie locală cu sedare, în regim ambulatoriu. Țesutul anormal din lumenul sau peretele bronșic poate fi biopsiat, iar periajele, spălaturile sau aspirațiile bronșice pot fi luate pentru examen citologic sau bacteriologic. Probele mici de biopsie de țesut pulmonar, prelevate cu forcepsul trecut prin peretele bronșic (biopsii transbronșice), pot fi utile în diagnosticul tulburărilor bronhocentrice, cum ar fi sarcoida, pneumonita de hipersensibilitate și malignitatea difuză, dar sunt în general prea mici pentru a avea valoare diagnostică în alte boli pulmonare parenchimatoase difuze (p. 706). Aspirația cu ac transbronșică (TBNA) poate fi utilizată pentru a preleva ganglionii limfatici mediastinali și pentru a stadializa cancerul pulmonar.

Bronhoscopia rigidă necesită anestezie generală și este rezervată pentru situații specifice, cum ar fi hemoptizia masivă sau îndepărtarea corpurilor străine (vezi Fig. 19.9, p. 655). Terapia cu laser endobronșică și stentarea endobronșică pot fi mai ușoare cu bronhoscopia rigidă.

Evaluarea mediastinului

Eșantionarea ganglionilor mediastinali este esențială în diagnosticul și stadializarea cancerului pulmonar și poate confirma diagnosticul de afecțiuni non-maligne, cum ar fi tuberculoza sau sarcoidoza. Endobronșic

ultrasunetele (EBUS), folosind un bronhoscop specializat, permite aspirarea dirijată cu ac din ganglionii peribronșici și este folosită din ce în ce mai mult pentru a determina extinderea bolii. Ganglionii limfatici până la carina principală pot fi, de asemenea, prelevați folosind un mediastinoscop trecut printr-o mică incizie la crestătura suprasternală sub anestezie generală. Ganglionii limfatici din mediastinul inferior pot fi biopsiați prin esofag folosind ultrasunete endoscopic (EUS), un endoscop esofagian echipat cu un traductor de ultrasunete și un ac de biopsie.

Investigarea bolii pleurale

Biopsia de bază a pleurei, ghidată fie de ultrasunete, fie de CT, a înlocuit în mare măsură metoda tradițională „oarbă” de biopsie pleurală folosind un ac Abram. Toracoscopia, care presupune introducerea unui endoscop prin peretele toracic, facilitează biopsia sub vedere directă și este efectuată de mulți chirurgi și un număr tot mai mare de medici.

Teste imunologice și serologice

Prezența antigenului pneumococic (dezvăluit prin contra-imunoelectroforeză) în spută, sânge sau urină poate fi de importanță diagnostică în pneumonie. Virușii gripali pot fi detectați în probele de tampon de gât prin tehnici de anticorpi fluorescenți. În sânge,

titrurile crescute sau în creștere de anticorpi la anumite organisme (cum ar fi Legionella, Mycoplasma, Chlamydia sau viruși) pot în cele din urmă să confirme un diagnostic suspectat din motive clinice, dar diagnosticul precoce al Legionellei se face cel mai bine prin testarea antigenului urinar. Precipitarea anticorpilor pot indica o reacție la ciuperci precum Aspergillus (p. 697) sau la antigenele implicate în pneumonita de hipersensibilitate (p. 719). Nivelurile totale de imunoglobuline E (IgE) și nivelurile de IgE direcționate împotriva antigenelor specifice pot fi utile în evaluarea contribuției alergiei la bolile respiratorii.

Teste cutanate

Testul la tuberculină (p. 695) poate fi de valoare în diagnosticul tuberculozei. Testele de hipersensibilitate cutanată sunt utile în investigarea bolilor alergice (p. 89).

Investigatii microbiologice

Sputa, lichidul pleural, tampoanele gâtului, sângele și spălările și aspirațiile bronșice pot fi examinate pentru bacterii, ciuperci și viruși. În unele cazuri, ca atunci când Mycobacterium tuberculosis este izolat, informațiile sunt concludente din punct de vedere diagnostic, dar, în altele, constatările trebuie interpretate împreună cu rezultatele examenului clinic și radiologic.

Utilizarea soluției saline hipertonice pentru a induce expectorația sputei este utilă pentru a facilita colectarea de probe pentru microbiologie, în special la pacienții la care nu sunt posibile proceduri mai invazive, cum ar fi bronhoscopia. Tehnica permite, de asemenea, evaluarea populației de celule inflamatorii a căilor respiratorii, care este un instrument de cercetare util în multe afecțiuni, inclusiv astmul, BPOC și boala pulmonară interstițială.

Histopatologie și citologie

Examinarea histopatologică a biopsiilor pleurei, ganglionilor limfatici sau plămânilor permite adesea să se facă un „diagnostic tisular”. Acest lucru este deosebit de important în cazul malignității suspectate sau în caracterizarea modificărilor patologice ale bolii pulmonare interstițiale. Organismele cauzale importante, cum ar fi M. tuberculosis, Pneumocystis jirovecii sau ciupercile, pot fi identificate în spălările bronșice, periajele sau biopsiile transbronșice.

Examenul citologic al celulelor exfoliate în lichidul pleural sau periajele și spălaturile bronșice, sau a aspiratelor cu ace fine din ganglioni limfatici sau leziuni pulmonare, poate susține un diagnostic de malignitate, dar, dacă acesta este nedeterminat, este adesea necesară o biopsie tisulară mai mare. Numărările diferențiale de celule în lichidul de lavaj bronșic pot ajuta la distingerea modificărilor pulmonare datorate sarcoidozei (p. 709) de cele cauzate de fibroza pulmonară idiopatică (p. 706) sau pneumonita de hipersensibilitate (p. 719).

Testarea funcției respiratorii

Testele funcției respiratorii sunt utilizate pentru a ajuta la diagnosticare, pentru a evalua afectarea funcțională și pentru a monitoriza tratamentul sau progresia bolii. Îngustarea căilor respiratorii, volumul pulmonar și capacitatea de schimb gazos sunt cuantificate și comparate cu valorile normale ajustate pentru vârstă, sex, înălțime și origine etnică. În bolile caracterizate prin îngustarea căilor respiratorii (ex. astm, bronșită și emfizem), debitul expirator maxim este limitat de compresia dinamică a căilor respiratorii intratoracice mici, dintre care unele se pot închide complet în timpul expirației, limitând volumul care poate fi expirat (defect „obstructiv"). Hiperinflarea toracelui rezultă și poate deveni extremă dacă se pierde și recul elastic din cauza distrugerii parenchimului, ca în emfizem. În contrast, bolile care provoacă inflamație interstițială și/sau fibroză duc la pierderea progresivă a volumului pulmonar (defect „restrictiv") cu debite expiratorii normale. Urmele tipice de laborator sunt ilustrate în Figura 19.7.

Măsurarea obstrucției căilor respiratorii

Îngustarea căilor respiratorii este evaluată cerând pacienților să sufle cât mai tare și cât de repede pot într-un debitmetru de vârf sau într-un spirometru. Debitmetrele de vârf sunt ieftine și convenabile pentru monitorizarea la domiciliu a debitului expirator maxim (PEF) în detectarea și monitorizarea astmului, dar rezultatele depind de efort. Măsuri mai precise și reproductibile sunt obținute prin inhalarea completă, apoi expirarea cu efort maxim într-un spirometru. Volumul expirat forțat în 1 secundă (FEV1) este volumul expirat în prima secundă, iar capacitatea vitală forțată (FVC) este volumul total expirat. VEMS este redus în mod disproporționat în obstrucția fluxului de aer, rezultând rapoarte VEMS/FVC mai mici de 70%. În această situaţie, spirometria trebuie repetată după agoniştii p2-adrenergici cu acţiune scurtă inhalatori (de exemplu, salbutamol); o îmbunătăţire mare a VEMS (peste 400 ml) și variabilitatea debitului maxim în timp sunt caracteristici ale astmului (p. 668).

Pentru a distinge îngustarea căilor respiratorii mari (de exemplu, stenoza traheală sau compresia) de îngustarea mică a căilor respiratorii, buclele de flux/volum sunt înregistrate folosind spirometrie. Acestea afișează fluxul în raport cu volumul pulmonar (mai degrabă decât cu timpul) în timpul expirației și inspirației maxime, iar modelul fluxului dezvăluie locul obstrucției fluxului de aer (vezi Fig. 19.7).

Volumele pulmonare

Volumul curent și capacitatea vitală (VC - cantitatea maximă de aer care poate fi expulzată din plămâni după cea mai profundă respirație posibilă) pot fi măsurate prin spirometrie. Capacitatea pulmonară totală (TLC - cantitatea totală de aer din plămâni după respirația cea mai adâncă posibilă) poate fi măsurată solicitând pacientului să reinspire un gaz inert neabsorbit (de obicei heliu) și înregistrând cât de mult este diluat gazul de testare de gazul pulmonar. Aceasta măsoară volumul de gaz intratoracic care se amestecă cu respirațiile curente. Alternativ, volumul pulmonar poate fi măsurat prin pletismografie corporală, care

determină relația presiune/volum a toracelui. Această metodă măsoară volumul total de gaz intratoracic, inclusiv zonele slab ventilate, cum ar fi bullae.

factor de transfer

Pentru a măsura capacitatea plămânilor de a face schimb de gaze, pacienții inhalează un amestec de test de 0,3% monoxid de carbon, care este preluat cu aviditate de hemoglobină în capilarele pulmonare. După o scurtă reținere a respirației, rata de dispariție a CO în circulație este calculată dintr-o probă de expirat și exprimată ca TLCO sau factor de transfer al monoxidului de carbon. Heliul este, de asemenea, inclus în respirația de testare pentru a permite calcularea volumului de plămâni examinat de respirația de testare. Factorul de transfer exprimat pe unitatea de volum pulmonar este denumit KCO. Anomaliile comune ale funcției respiratorii sunt rezumate în Caseta 19.4.

Gaze din sângele arterial și oximetrie

Măsurarea concentrației ionilor de hidrogen, PaO2 și PaCO2 și a concentrației derivate de bicarbonat într-o probă de sânge arterial este esențială pentru a evalua gradul și tipul insuficienței respiratorii și pentru măsurarea stării acidobazice. Acest lucru este discutat în detaliu la paginile 663 și 442. Interpretarea rezultatelor este facilitată de diagramele gazelor din sânge (Fig. 19.8), care indică dacă orice acidoză sau alcaloză se datorează tulburărilor respiratorii acute sau cronice ale PaCO2 sau cauzelor metabolice. Pulsoximetrele cu sonde pentru degete sau urechi măsoară

0 15 30 45 60 75 90 mmHg

PaCO2 arterial

II Domeniul de referinţă

= 95% limite de încredere

Fig. 19.8 Modificări în sânge [H+], PaCO2 și plasmă [HCO3-] în tulburările acido-bazice. Dreptunghiul indică limite normale pentru [H+] și PaCO2. Benzile reprezintă limitele de încredere de 95% ale tulburărilor individuale din sângele uman. Pentru a determina cauza probabilă a unei tulburări acido-bazice, reprezentați grafic valorile [H+] și PaCO2 dintr-o măsurare a gazelor din sângele arterial. Diagrama indică dacă orice acidoză sau alcaloză rezultă în primul rând dintr-o tulburare respiratorie a PaCO2 sau dintr-o tulburare metabolică. Adaptare după Flenley 1971 - vezi p. 732.

diferența de absorbție a luminii de către sângele oxigenat și cel dezoxigenat pentru a calcula saturația sa în oxigen (S«O2). Acest lucru permite evaluarea continuă neinvazivă a saturației de oxigen la pacienți, ceea ce este util în evaluarea hipoxemiei și a răspunsului acesteia la terapie.

Teste de efort

Măsurătorile de repaus pot fi inutile la începutul bolii sau la pacienții care se plâng doar de simptome induse de efort. Testarea de efort cu spirometrie înainte și după poate ajuta la demonstrarea astmului indus de efort. Testele de mers includ mersul pe jos de 6 minute și testul „navetă” incremental cu ritm extern, în care pacienții merg în ritm crescător între două conuri aflate la 10 m unul de celălalt. Acestea oferă evaluări simple, repetabile ale dizabilității și răspunsului la tratament. Testarea de efort cardiopulmonară pe bicicletă, cu măsurarea schimbului de gaze metabolice, a ventilației și a modificărilor ECG, este utilă pentru cuantificarea limitării efortului și detectarea limitării cardiovasculare sau respiratorii oculte la un pacient cu respirație.

PREZENTAREA PROBLEME ÎN BOLILE RESPIRATORII

Tuse

Tusea este cel mai frecvent simptom al bolii respiratorii si este cauzata de stimularea nervilor senzoriali din mucoasa faringelui, laringelui, traheei si bronhiilor. Sensibilizarea acută a reflexului normal de tuse

apare într-o serie de condiții și este de obicei indusă de schimbările temperaturii aerului sau de expunerea la substanțe iritante, cum ar fi fumul de țigară sau parfumurile. Caracteristicile tusei care provine la diferite niveluri ale tractului respirator sunt detaliate în Caseta 19.5.

Calitatea explozivă a unei tuse normale se pierde la pacienții cu paralizie a mușchilor respiratori sau paralizie a corzilor vocale. Paralizia unei singure corzi vocale dă naștere la o tuse „bovină” prelungită, joasă, ineficientă, însoțită de răgușeală. Coexistența unui zgomot inspirator (stridor) indică obstrucția parțială a căilor respiratorii majore (de exemplu edem laringian, tumoră traheală, cicatrizare, compresie sau corp străin inhalat) și necesită investigații și tratament urgent. Producția de spută este frecventă la pacienții cu tuse acută sau cronică, iar natura și aspectul acesteia pot oferi indicii despre etiologie (p. 644).

Cauzele tusei

Tusea acută tranzitorie este cauzată cel mai frecvent de infecția virală a căilor respiratorii inferioare, picurarea postnazală rezultată din rinită sau sinuzită, aspirația unui corp străin.

corp, sau curățarea gâtului secundar laringitei sau faringitei. Când tusea apare în contextul unor boli mai grave, cum ar fi pneumonia, aspirația, insuficiența cardiacă congestivă sau embolia pulmonară, este de obicei ușor de diagnosticat din alte caracteristici clinice.

Pacienții cu tuse cronică prezintă o provocare mai mare, mai ales atunci când examenul fizic, radiografia toracică și studiile funcției pulmonare sunt normale. În acest context, cel mai adesea se explică prin astmul tip tuse (unde tusea poate fi manifestarea clinică principală sau exclusivă), picurare postnazală secundară bolii nazale sau sinusurilor sau reflux gastro-esofagian cu aspirație. Diagnosticul acestuia din urmă poate necesita monitorizarea ambulatorie a pH-ului esofagian sau un proces prelungit de terapie anti-reflux (p. 865). Între 10% și 15% dintre pacienții (în special femeile) care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) dezvoltă o tuse cronică indusă de medicamente. Infecția cu Bordetella pertussis la adulți (p. 682) poate duce și la tuse prelungită și trebuie suspectată la cei aflați în contact strâns cu copiii. În timp ce majoritatea pacienților cu carcinom bronhogen au o radiografie toracică anormală la prezentare, bronhoscopia cu fibre optice sau CT toracic sunt recomandabile la majoritatea adulților (în special fumători) cu tuse altfel inexplicabilă de debut recent, deoarece aceasta poate dezvălui o tumoră endobronșică mică sau un corp străin neașteptat (Fig.9). La un procent mic de pacienți, tusea uscată poate fi caracteristica prezentă a bolii pulmonare interstițiale.

Dificultăți de respirație

Respirația sau dispneea pot fi definite ca sentimentul unei nevoi incomode de a respira. Este neobișnuită în rândul senzațiilor, întrucât nu are receptori definiți, nici o reprezentare localizată în creier și cauze multiple atât în sănătate (ex. exercițiul fizic), cât și în boli ale plămânilor, inimii sau mușchilor.

Fiziopatologia

Stimuli pentru respirație care rezultă din procesele bolii sunt prezentate în Figura 19.10. Bolile respiratorii pot stimula respirația și dispneea prin:

stimularea nervilor senzitivi intrapulmonari (de exemplu pneumotorax, inflamație interstițială și embolism pulmonar)

creșterea sarcinii mecanice asupra mușchilor respiratori (de exemplu, obstrucție a fluxului de aer sau fibroză pulmonară)

• provocând hipoxie, hipercapnie sau acidoză, care stimulează chemoreceptorii.

În insuficiența cardiacă, congestia pulmonară reduce complianța pulmonară și poate, de asemenea, obstrucționa căile respiratorii mici. Debitul cardiac redus limitează, de asemenea, aportul de oxigen către mușchii scheletici în timpul efortului, provocând acidemie lactică precoce și stimulând în continuare respirația prin chemoreceptorii centrali.

Dificultățile respiratorii și efectele tratamentului pot fi cuantificate folosind o scală de simptome. Pacienții tind să raporteze dificultăți de respirație proporțional cu suma

stimulilor de mai sus pentru a respira. Pacienţii individuali diferă foarte mult în intensitatea dificultăţii raportate pentru un anumit set de circumstanţe, dar scorurile dificultăţii în timpul exercițiilor fizice sunt reproductibile și pot fi utilizate pentru a monitoriza efectele terapiei.

Diagnostic diferenţial

Pacienţii cu dificultăţi respiratorii se prezintă fie cu simptome de efort cronice, fie în regim de urgenţă cu dificultăţi respiratorii acute, când simptomele sunt proeminente chiar şi în repaus. Cauzele pot fi clasificate în mod corespunzător (caseta 19.6).

Insuficienţă cronică prin efort

Cauza lipsei de aer este adesea evidentă dintr-un istoric clinic atent. Întrebările cheie includ:

Cum este respirația ta în repaus și peste noapte? În BPOC, există o limită fixă, structurală, a ventilației maxime și o tendință de hiperinflație progresivă în timpul efortului. Dificultățile respiratorii se manifestă în principal la mers, iar pacienții raportează de obicei simptome minime în repaus și peste noapte. În schimb, pacienții cu astm bronșic semnificativ sunt deseori treziți din somn de lipsă de aer, constrângere în piept și respirație șuierătoare.

Ortopneea este însă frecventă în BPOC, precum și în bolile de inimă, deoarece obstrucția fluxului de aer este agravată de deplasarea craniană a diafragmei de către conţinutul abdominal atunci când sunt în decubit, așa că mulți pacienți aleg să doarmă sprijiniți. Prin urmare, poate să nu fie un simptom de diferenţiere util, cu excepția cazului în care există un istoric clar de angină pectorală sau infarct care sugerează o boală cardiacă.

Cât de mult poţi face într-o zi bună?

Nu este suficient să observăm „respirația la efort"; trebuie documentată distanța aproximativă pe care pacientul o poate parcurge la nivel, împreună cu capacitatea de a urca

Dificultăţi de respiraţie

Drive cortical

Unităţi limbice

(emoţie)

Chemoreceptori
centrali
(4CSF pH)

Corpul carotidian (iPaO2, ÎPaCO2)

Aferente spinale

Aferente pulmonare vagale

V/Q modificat

Hipoxemie

* ♦ f

Obstrucția căilor respiratorii

Astm

Emfizem

Sarcina mecanică crescută

pulmonara
,

Boala interstitiala

Inflamaţie

Infecţie

Fibroză

Deflaţie

Pneumotorax

Colaps

Efuziune

Fig. 19.10 Stimuli respiratori care contribuie la lipsa de aer. Mecanisme prin care boala poate stimula neuronii motori respiratori din medulara. Respirația este de obicei resimțită proporțional cu suma acestor stimuli. Mai multe explicații sunt oferite la pagina 543. (\l /Q = potrivire ventilație/perfuzie)

pante sau scări. Variabilitatea în și între zile este un semn distinctiv al astmului; în astmul bronșic ușor, pacientul poate fi lipsit de simptome și semne atunci când este bine. Pierderea treptată, progresivă a capacității de efort pe parcursul lunilor și anilor, cu dizabilitate constantă pe parcursul zilelor, este tipică BPOC. Când se suspectează astm, gradul de variabilitate este cel mai bine documentat prin monitorizarea debitului de vârf la domiciliu.

Respirația necruțătoare, progresivă, care este prezentă și în repaus, adesea însoțită de o tuse uscată, sugerează fibroză interstițială. Funcția ventriculară stângă afectată poate provoca, de asemenea, dificultăți cronice de efort, tuse și respirație șuierătoare. Un istoric de angină pectorală, hipertensiune arterială sau infarct miocardic ridică posibilitatea unei cauze cardiace. Acest lucru poate fi confirmat de o bătaie de apex deplasată,

o JVP crescută și suflu cardiac (deși aceste semne pot apărea în cor pulmonar sever). Radiografia toracică poate arăta cardiomegalie, iar o electrocardiogramă (ECG) și o ecocardiogramă pot furniza dovezi ale bolii ventriculare stângi. Măsurarea gazelor din sângele arterial poate ajuta, deoarece, în absența unui șunt intracardiac sau a edemului pulmonar, PaO_2 în bolile cardiace este normală și $PaCO_2$ este scăzută sau normală.

Ați avut probleme de respirație în copilărie sau la școală?

Când este prezent, un istoric de respirație șuierătoare în copilărie crește probabilitatea de astm bronșic, deși acest istoric poate fi absent în astmul cu debut tardiv. Un istoric de alergie atopică crește, de asemenea, probabilitatea de astm.

Aveți și alte simptome împreună cu dispneea?

Paresteziile digitale sau periorale și sentimentul că „nu pot inspira suficient de adânc” sunt caracteristici tipice ale hiperventilației psihogene, dar acest lucru nu poate fi diagnosticat până când investigațiile nu au exclus alte cauze potențiale. Simptomele suplimentare includ amețeli, disconfort central toracic sau chiar spasm carpoped din cauza alcalozei respiratorii acute. Aceste simptome alarmante pot provoca o anxietate suplimentară și pot exacerba hiperventilația. Respirația psihogenă perturbă rar somnul, apare frecvent în repaus, poate fi provocată de situații stresante și poate fi chiar ameliorată prin exerciții fizice. Chestionarul Nijmegen poate fi folosit pentru a nota unele dintre simptomele tipice ale hiperventilației (Caseta 19.7). Gazele din sângele arterial arată PO2 normal, PCO2 scăzut și alcaloză.

Durerea toracică pleuritică la un pacient cu dificultăți respiratorii cronice, în special dacă apare în mai mult de un loc în timp, ar trebui să ridice suspiciunea de boală tromboembolice. Tromboembolismul se poate prezenta ocazional sub formă de dificultăți respiratorii cronice fără alte caracteristici specifice și trebuie întotdeauna luate în considerare înainte de a se pune diagnosticul de hiperventilație psihogenă.

Cefaleea matinală este un simptom important la pacienții cu dificultăți de respirație, deoarece poate semnala apariția retenției de dioxid de carbon și a insuficienței respiratorii. Acest lucru este deosebit de semnificativ la pacienții cu boli musculo-scheletice care afectează funcția respiratorie (de exemplu, cifoscolioză sau distrofie musculară).

Insuficiență acută severă

Aceasta este una dintre cele mai frecvente și dramatice urgențe medicale. Istoria și o rapidă, dar atentă

19.7 Factori care sugerează hiperventilația psihogenă

„Incapacitatea de a respira adânc”

Oftat frecvent/ventilație neregulată în repaus

Timp scurt de reținere a respirației în absența bolilor respiratorii severe

Dificultate în efectuarea și/sau spirometrie inconsecventă

măsuri

Scor mare (peste 26) la chestionarul Nijmegen

Inducerea simptomelor în timpul hiperventilației submaximale

CO_2 de repaus la sfârşitul mareei < 4,5%

Parestezii digitale asociate

examinarea va sugera de obicei un diagnostic care poate fi confirmat prin investigații de rutină, inclusiv radiografie toracică, ECG și gaze sanguine arteriale. Caracteristicile specifice care ajută la diagnosticarea cauzelor importante sunt prezentate în Caseta 19.8.

Istorie

Este important să se stabilească rata de debut și severitatea dificultății respiratorii și dacă sunt prezente simptome cardiovasculare asociate (dureri toracice, palpitații, transpirații și greață) sau simptome respiratorii (tuse, șuierătoare, hemoptizie, stridor - Fig. 19.11). O istorie anterioară de episoade repetate de insuficiență ventriculară stângă, astm sau exacerbări ale BPOC este valoroasă. La pacientul grav bolnav, poate fi necesar să se obțină istoricul de la martorii însoțitori. La copii, trebuie luată întotdeauna în considerare posibilitatea inhalării unui corp străin (vezi Fig. 19.9) sau epiglotita acută.

Evaluare clinică

Următoarele ar trebui evaluate și documentate:

nivelul de conștiință

gradul de cianoză centrală

dovezi de anafilaxie (urticarie sau

angioedem)

permeabilitate a căilor aeriene superioare

capacitatea de a vorbi (în cuvinte sau propoziții simple)

starea cardiovasculară (frecvența și ritmul cardiac,

tensiunea arterială și gradul de perfuzie periferică).

Edemul pulmonar este sugerat de spută roz, spumoasă și crestături bi-bazale; astm sau BPOC prin respirație șuierătoare și expirație prelungită; pneumotorax printr-un hemitorax rezonant silentios; și embolie pulmonară prin dispnee severă cu sunete respiratorii normale. Debitul expirator maxim trebuie măsurat ori de câte ori este posibil. Umflarea picioarelor poate sugera insuficiență cardiacă sau, dacă este asimetrică, tromboză venoasă. Ar trebui să se obțină gaze din sângele arterial, o radiografie toracică și un ECG pentru a confirma diagnosticul clinic, iar concentrațiile mari de oxigen trebuie să fie date în așteptarea rezultatelor. Intubarea endotraheală urgentă (p. 194) poate deveni necesară dacă nivelul conștientului scade sau dacă este prezentă acidoză respiratorie severă.

Dureri în piept

Durerea toracică este o manifestare frecventă atât a bolii cardiace (p. 539) cât și a bolilor respiratorii (Caseta 19.9). Pleurezia, o durere toracică ascuțită, agravată de respirație profundă sau tuse, este o caracteristică comună a infecției pulmonare sau a infarctului; poate apărea și cu malignitate. La examinare, mișcarea coastelor poate fi restricționată și poate fi prezentă o frecare pleurală. Afectarea malignă a peretelui toracic sau a coastelor poate provoca durere locală continuă, care roade, în peretele toracic. Durerea toracică centrală sugerează o boală cardiacă, dar apare și cu tumori care afectează mediastinul, boala esofagiană (p. 865) sau boala aortei toracice (p. 603). Embolul pulmonar masiv poate provoca dureri cardiace ischemice, precum și dispneea severă. Traheita produce dureri retrosternale superioare crude, exacerbate de tusea însoțitoare. Durerea musculoscheletică a peretelui toracic este de obicei exacerbată de mișcare și asociată cu sensibilitate locală.

Hemoptizie

Tușirea cu sânge, indiferent de cantitate, este un simptom alarmant, iar pacienții caută aproape întotdeauna sfatul medicului. Trebuie avut grijă pentru a stabili că este vorba despre hemoptizie adevărată și nu hematemeză, sau sângerare a gingiilor sau a nasului. Trebuie întotdeauna presupusă că hemoptizia are o cauză gravă până când aceasta este exclusă (caseta 19.10).

Multe episoade de hemoptizie rămân inexplicabile, chiar și după o investigație completă, și este probabil să se datoreze unei simple infecții bronșice. O antecedente de hemoptizie mică repetată, sau striații de sânge a sputei, este foarte sugestivă pentru carcinom bronșic. Febra, transpirațiile nocturne și scăderea în greutate sugerează tuberculoză. Pneumonia pneumococică provoacă adesea spută de culoare „ruginie", dar poate provoca hemoptizie deschisă, la fel ca toate infecțiile pneumonice supurative, inclusiv abcesul pulmonar (p. 687). Bronșiectazia (p. 678) și micetomul intracavitar (p. 698) pot provoca hemoragie bronșică catastrofală, iar la acești pacienți pot exista antecedente de tuberculoză sau pneumonie la începutul vieții. În cele din urmă, tromboembolismul pulmonar este o cauză frecventă a hemoptiziei și trebuie întotdeauna luată în considerare.

Examenul fizic poate dezvălui indicii suplimentare. Bătrânirea cu degetele sugerează carcinom bronșic sau bronșiectazie; ar trebui căutate și alte semne de malignitate, cum ar fi cașexia, hepatomegalia și limfadenopatia. Febra, frecarea pleurală și semnele de consolidare apar în pneumonie sau infarct pulmonar; o minoritate de pacienți cu infarct pulmonar prezintă, de asemenea, umflare unilaterală a picioarelor sau durere sugestivă pentru tromboză venoasă profundă. Erupții cutanate, hematurie și infarcte digitale

indică o boală sistemică subiacentă, cum ar fi o vasculită, care poate fi asociată cu hemoptizie.

management

În hemoptizia acută severă, pacientul trebuie alăptat în poziție verticală (sau pe partea de sângerare, dacă se cunoaște acest lucru), administrat oxigen cu flux mare și resuscitat după cum este necesar. Bronhoscopia în faza acută este dificilă și adesea arată doar sânge în întregul arbore bronșic. Dacă radiologia arată o cauză centrală evidentă, atunci bronhoscopia rigidă sub anestezie generală poate permite intervenția pentru oprirea sângerării; cu toate acestea, sursa adesea nu poate fi vizualizată. Intubarea cu un tub endotraheal divizat poate permite ventilarea protejată a plămânului neafectat pentru a stabiliza pacientul. Arteriografia și embolizarea bronșică (Fig. 19.12), sau chiar intervenția chirurgicală de urgență, pot salva viața în situația acută.

În marea majoritate a cazurilor, însă, hemoptizia în sine nu pune viața în pericol și poate fi urmată o secvență logică a investigațiilor:

radiografie toracică, care poate furniza dovezi ale unei leziuni localizate, inclusiv tumoră (malignă sau benignă), pneumonie, micetom sau tuberculoză

hemoleucograma completă (FBC) și screening de coagulare

bronhoscopie după instalarea sângerării acute, care poate evidenția un carcinom bronșic central (nu este vizibil pe radiografia toracică) și permite biopsia și diagnosticul tisular

CTPA, care poate dezvălui o boală tromboembolica pulmonară subiacentă sau cauze alternative neobservate pe radiografia toracică (de exemplu, malformație arteriovenoasă pulmonară sau tumori mici sau ascunse).

Nodul pulmonar incidental

Descoperirea accidentală a unui nodul pulmonar (o opacitate rotunjită care măsoară până la 3 cm în diametru) este frecventă, în special în cazul utilizării pe scară largă a scanării CT toracice (Fig. 19.13). Diagnosticul diferențial este extins (caseta 19.11) și, deși majoritatea sunt benigne, este important să se identifice o malignitate potențial tratabilă.

O leziune poate fi descrisă cu încredere ca fiind benignă dacă apare neschimbată în decurs de 2 ani. Dacă sunt disponibile imagini anterioare și acest lucru poate fi stabilit, nu poate fi necesară nicio investigație suplimentară. În caz contrar, probabilitatea de malignitate este evaluată luând în considerare caracteristicile pacientului, inclusiv vârsta, istoricul de fumat și orice antecedente de malignitate anterioară, precum și aspectul nodulului în ceea ce privește dimensiunea, marginea, densitatea și localizarea acestuia (Caseta 19.12). Investigații suplimentare sunt necesare în majoritatea cazurilor.

Nodulii pulmonari sunt invariabil dincolo de vederea bronhoscopului și, cu excepția notabilă a infecției pulmonare (de exemplu, tuberculoza), bronhoscopia este de obicei nerecompensabilă, deoarece randamentul de la spălările oarbe este scăzut. Ecografia bronhoscopică endoscopică poate depăși acest lucru, dar, deocamdată, țesutul este cel mai frecvent obținut folosind un ac percutan.

Fig. 19.13 CT toracic care arată un nodul pulmonar solitar identificat în lobul superior drept (săgeată).

19.11 Cauzele nodulilor pulmonari

biopsie sub ghidaj ecografic sau CT. Biopsia cu ac poate fi complicată de pneumotorax în aproximativ 20% din cazuri și, deși doar 3% necesită drenaj intercostal, această tehnică ar trebui luată în considerare numai la persoanele cu un VEMS de peste 35% estimat. Hemoragia în plămân sau în spațiul pleural, embolia aeriană și însămânțarea tumorii sunt complicații rare, dar recunoscute.

Scanarea PET oferă informații utile despre nodulii de cel puțin 1 cm în diametru, în care prezența unei activități metabolice ridicate sugerează puternic malignitate, în timp ce un nodul „rece” inactiv este în concordanță cu boala benignă. Rezultate fals pozitive pot apărea cu unii noduli infecțioși sau inflamatori și rezultate fals negative la tumorile neuro-endocrine și carcinoamele cu celule bronhiolo-alveolare. Detectarea tumorilor neuro-endocrine poate fi îmbunătățită prin utilizarea 68Ga-Dotatoc în locul FDG.

În cazul în care biopsia tisulară este contraindicată și leziunea este prea mică pentru a fi evaluată cu încredere prin PET, poate fi luată în considerare scanarea CT toracică interval.

Perioada dintre scanări se bazează pe timpul mediu de dublare a tumorii (Caseta 19.13). Modificările pot fi dificil de evaluat vizual, iar programele de calculator special adaptate permit o evaluare topografică mai detaliată. Cu toate acestea, trebuie luate în considerare riscurile expunerii la radiații inerente acestei abordări și faptul că este posibil să fie detectați alți noduli. În unele circumstanțe, dacă nodulul este foarte probabil să fie malign și pacientul este apt pentru intervenție chirurgicală, cea mai bună opțiune poate fi trecerea la rezecția chirurgicală.

Notă Opacitățile pulmonare liniare sau în formă de foiță este puțin probabil să reprezinte neoplasme și nu necesită urmărire. Unele opacități nodulare pot fi suficient de tipice pentru cicatrici, încât urmărirea nu este justificată.

Adaptat din Declarația Societății Fleischer. Radiologie 2005; 237:395-400.

19.13 Recomandări pentru urmărirea nodulilor incidentali mai mici de 8 mm1

Revărsat pleural

Acumularea de lichid seros în spațiul pleural se numește revărsat pleural. Acumularea de puroi franc se numește empiem (p. 662), cea a sângelui este hemotorax, iar cea a chilului este un chilotorax. În general, lichidul pleural se acumulează ca urmare fie a presiunii hidrostatice crescute, fie a scăderii presiunii osmotice (revărsat „transudativ", așa cum se observă în insuficiența cardiacă, hepatică sau renală), fie ca urmare a presiunii microvasculare crescute din cauza bolii pleurei sau a leziunii plămânului adiacent (revărsat „exudativ"). Cauzele majorității revărsaturilor pleurale (casetele 19.14 și 19.15) sunt identificate printr-o anamneză amănunțită, examinare și investigații relevante.

Evaluare clinică

Simptomele (durere la inspirație și tuse) și semnele de pleurezie (o frecare pleurală) preced adesea dezvoltarea unui revărsat, în special la pacienții cu pneumonie subiacentă, infarct pulmonar sau boală a țesutului conjunctiv. Cu toate acestea, atunci când lipsa de aer este singurul simptom, în funcție de mărimea și rata de acumulare, debutul poate fi insidios. Semnele fizice sunt detaliate la pagina 645.

Investigatii

Investigatii radiologice

Aspectul clasic al lichidului pleural pe filmul toracic PA erect este de umbră curbată la baza plămânului, tocind unghiul costofrenic și urcând spre axilă (p. 645). Lichidul pare să urmeze pieptul lateral

19.14 Cauzele revărsat pleural

perete. De fapt, lichidul înconjoară întregul plămân la acest nivel, dar aruncă o umbră radiologică numai acolo unde fasciculul de raze X trece tangențial peste fluid pe peretele toracic lateral. Aproximativ 200 ml de lichid sunt necesare pentru ca acesta să fie detectabil pe o radiografie toracică PA. Cicatricele sau aderențe anterioare în spațiul pleural pot provoca revărsări localizate. Lichidul pleural localizat sub lobul inferior ("revărsat subpulmonar") simulează un hemidiafragm crescut. Lichidul pleural localizat într-o fisură oblică poate produce o opacitate rotunjită care poate fi confundată cu o tumoră.

Ecografia este mai precisă decât radiografia toracică simplă pentru a determina prezența lichidului. Un spațiu hipoecogen clar este în concordanță cu un transudat și prezența densităților plutitoare în mișcare sugerează un exsudat. Prezența septației sugerează o evoluție a empiemului sau a hemotoraxului în rezoluție. Scanarea CT este indicată acolo unde se suspectează boala malignă.

Aspirație pleurală și biopsie

În unele condiții (de exemplu, insuficiență ventriculară stângă), nu ar trebui să fie necesară prelevarea de probe de lichid decât dacă sunt prezente caracteristici atipice; trebuie administrat un tratament adecvat, iar revărsatul reevaluat. Cu toate acestea, în majoritatea celorlalte circumstanțe, eșantionarea diagnostică este necesară. Aspirația simplă oferă informații despre culoarea și textura lichidului, iar acestea singure pot sugera imediat un empiem sau chilotorax. Prezența sângelui este în concordanță cu infarctul pulmonar sau malignitatea, dar poate rezulta dintr-o atingere traumatică. Analiza biochimică permite clasificarea în transudat și exsudate (Caseta 19.16), iar colorația Gram poate sugera revărsat parapneumonic. Tipul celular predominant oferă informații utile, iar examenul citologic este esențial. Un pH scăzut sugerează infecție, dar poate fi observat și în artrita reumatoidă, esofag rupt sau malignitate avansată.

Biopsia pleurală ghidată cu ultrasunete sau CT oferă țesut pentru analiză patologică și microbiologică. Acolo unde este necesar, toracoscopia video-asistată permite vizualizarea pleurei și ghidarea directă a biopsiei.

Exudatul este probabil dacă sunt îndeplinite unul sau mai multe dintre următoarele criterii:

Raport proteină din lichidul pleural: proteine serice > 0,5

LDH lichid pleural: raport LDH seric > 0,6

• LDH lichid pleural > două treimi din limita superioară a LDH seric normal

(LDH = lactat dehidrogenază)

management

Aspirația terapeutică poate fi necesară pentru a atenua dificultățile respiratorii, dar îndepărtarea a mai mult de 1,5 L o dată este asociată cu un risc mic de reexpansiune a edemului pulmonar. Un revărsat nu trebuie niciodată drenat până la uscăciune înainte de stabilirea unui diagnostic, deoarece biopsia poate fi exclusă până când se acumulează lichid suplimentar. Tratamentul cauzei de bază - de exemplu, insuficiență cardiacă, pneumonie, embolie pulmonară sau abces subfrenic - va fi adesea urmat de rezolvarea efuziunii. Managementul revărsat pleural în pneumonie, tuberculoză și malignitate este tratat mai jos.

Empyema

Aceasta este o colecție de puroi în spațiul pleural, care poate fi la fel de subțire ca lichidul seros sau atât de groasă încât este imposibil de aspirat, chiar și printr-un ac cu orificiu larg. Microscopic, leucocitele neutrofile sunt prezente în număr mare. Un empiem poate implica întregul spațiu pleural sau doar o parte a acestuia (empiem „loculat" sau „enchistat") și este de obicei unilateral. Este întotdeauna secundară infecției într-o structură vecină, de obicei plămânul, cel mai frecvent din cauza pneumoniilor bacteriene și a tuberculozei. Peste 40% dintre pacienții cu pneumonie dobândită în comunitate dezvoltă un revărsat pleural asociat (revărsat „para-pneumonic") și aproximativ 15% dintre aceștia devin secundar infectați. Alte cauze sunt infecția unui hemotorax după traumatism sau intervenție chirurgicală, ruptura esofagiană și ruptura unui abces subfrenic prin diafragmă.

Ambele suprafețe pleurale sunt acoperite cu un exsudat inflamator gros, zdruncinat. Puroiul din spațiul pleural este adesea supus unei presiuni considerabile și, dacă afecțiunea nu este tratată în mod adecvat, puroiul se poate rupe într-o bronhie, provocând o fistulă bronchopleurală și piopneumotorax, sau se poate urmări prin peretele toracic cu formarea unui abces subcutanat sau a sinusului, așa-numitul empiem necesitans.

Evaluare clinică

Un empiem trebuie suspectat la pacienții cu infecție pulmonară dacă există dureri toracice pleuritice severe sau pirexie persistentă sau recurentă, în ciuda tratamentului antibiotic adecvat. În alte cazuri, infecția primară poate fi atât de ușoară încât trece nerecunoscută, iar primele caracteristici clinice certe se datorează empiemului în sine. Odată ce s-a dezvoltat un empiem, caracteristicile sistemice sunt proeminente (Caseta 19.17).

Caracteristici clinice ale empiemului Caracteristici sistemice

Pirexie, de obicei ridicată și remitentă

Rigoare, transpirație, stare de rău și pierdere în greutate

Leucocitoză polimorfonucleară, CRP ridicată

Caracteristici locale

durere pleurală; dificultăți de respirație; tuse și spută, de obicei din cauza bolii pulmonare subiacente; spută purulentă abundentă dacă empiemul se rupe într-o bronhie (fistulă bronhoppleurală)

Semne clinice de revărsat pleural

Fig. 19.14 Radiografia toracică care arată o umbră în formă de „D" în zona mediană stângă, în concordanță cu un empiem. În acest caz, a fost introdus un dren toracic intercostal, dar rămâne colecția loculată de puroi.

Investigatii

Aspectele cu raze X toracice pot fi imposibil de distins de cele ale efuziunii pleurale, deși aderențele pleurale pot limita empiemul pentru a forma o umbră în formă de „D" pe interiorul peretelui toracic (Fig. 19.14). Atunci când este prezent aer, precum și puroi (piopneumotorax), un „nivel de lichid" orizontal marchează interfața aer/lichid. Ecografia arată poziția lichidului, gradul de îngroșare pleurală și dacă lichidul este într-o singură colecție sau multiloculat, care conține fibrină și resturi (Fig. 19.15). CT oferă informații despre pleura, parenchimul pulmonar subiacent și permeabilitatea bronhiilor majore.

Ultrasunetele sau CT sunt utilizate pentru a identifica locul optim pentru aspirație, care este cel mai bine efectuată folosind un ac cu deschidere largă. Dacă lichidul este gros și tulbure puroi, se confirmă empiem. Alte caracteristici care sugerează empiem sunt o glucoză lichidă mai mică de 3,3 mmol/L (60 mg/dL), lactat dehidrogenază (LDH) mai mare de 1000 U/L sau un pH lichid mai mic de 7,0 (H^+ peste 100 nmol/L). Cu toate acestea, măsurarea pH-ului trebuie evitată dacă puroiul este gros, deoarece dăunează aparatelor de gaze din sânge. Puroiul este adesea steril pe cultură dacă au fost deja administrate antibiotice. Distincția dintre boala tuberculoasă și cea netuberculoasă poate fi dificilă și necesită adesea biopsie pleurală, histologie și cultură.

management

Un empiem se va vindeca numai dacă infecția este eradicată și spațiul empiemului este obliterat, permițând apunerea straturilor pleurale viscerale și parietale. Acest

Fig. 19.15 Ecografia pleurală care arată septație.

poate apărea numai dacă reexpansiunea plămânului comprimat este asigurată într-un stadiu incipient prin îndepărtarea întregului puroi din spațiul pleural. Când puroiul este suficient de subțire, acest lucru se realizează cel mai ușor prin introducerea unui tub intercostal cu orificiu larg în partea cea mai dependentă a spațiului empiemului. Dacă aspirația inițială evidențiază lichid tulbure sau puroi deschis sau dacă la ecografie se observă loculații, tubul trebuie aspirat (-5 până la -10 cm H_2O) și spălat regulat cu 20 ml ser fiziologic normal. Dacă organismul care provoacă empiem poate fi identificat, antibioticul corespunzător trebuie administrat timp de 2-4 săptămâni. Tratamentul empiric cu antibiotice (de exemplu co-amoxiclav intravenos sau cefuroximă cu metronidazol) trebuie utilizat dacă organismul este necunoscut. Terapia fibrinolitică intrapleurală nu are niciun beneficiu.

Un empiem poate fi adesea avortat dacă aceste măsuri sunt începute devreme, dar dacă tubul intercostal nu asigură un drenaj adecvat - de exemplu, când puroiul este gros sau locul, este necesară intervenția chirurgicală pentru a curăța cavitatea empiemului de puroi și a distruge orice aderență. „Decorticarea” chirurgicală a plămânului poate fi, de asemenea, necesară dacă îngroșarea masivă a pleurei viscerale previne reexpansiunea plămânului. Operația este, de asemenea, necesară dacă se dezvoltă o fistulă bronhopleurală.

În ciuda disponibilității pe scară largă a antibioticelor care sunt eficiente împotriva pneumoniei, empiem rămâne o cauză semnificativă de morbiditate și mortalitate.

Insuficiență respiratorie

Termenul „insuficiență respiratorie” este folosit atunci când schimbul de gaze pulmonare nu reușește să mențină nivelurile normale de oxigen arterial și dioxid de carbon. Clasificarea sa în tipurile I și II este definită de absența sau prezența hipercapniei ($PaCO_2$ crescută).

Fiziopatologia

Când boala afectează ventilația unei părți a plămânului (de exemplu, în astm sau pneumonie), perfuzia acelei regiuni are ca rezultat sânge hipoxic și încărcat cu CO_2 care pătrunde în venele pulmonare. Ventilația crescută a regiunilor învecinate ale plămânului normal poate crește excreția de CO_2, corectând CO_2 arterial la normal, dar nu poate crește absorbția de oxigen deoarece hemoglobina care curge prin aceste regiuni este deja complet saturată. Amestec de sânge din regiunile subventilate și normale are ca rezultat hipoxie cu normocapnie,

care se numește „insuficiență respiratorie de tip I”. Bolile care provoacă acest lucru includ toate cele care afectează ventilația local cu economisirea altor regiuni (Caseta 19.18).

Hipoxia arterială cu hipercapnie (insuficiență respiratorie de tip II) este observată în condiții care cauzează nepotrivire generalizată, severă între ventilație și perfuzie, lăsând un plămân normal insuficient pentru a corecta $PaCO_2$ sau o boală care reduce ventilația totală. Acesta din urmă include nu doar bolile pulmonare, ci și tulburările care afectează orice parte a mecanismului neuromuscular de ventilație (vezi Caseta 19.18).

Managementul insuficientei respiratorii acute

Diagnosticul și gestionarea promptă a cauzei de bază sunt cruciale. În insuficiența respiratorie de tip I, concentrațiile mari de oxigen (40-60% prin mască) vor ameliora de obicei hipoxia prin creșterea PO_2 alveolară în unitățile pulmonare slab ventilate. Ocazional, totuși (de exemplu, pneumonie severă care afectează mai mulți lobi), poate fi necesară ventilația mecanică pentru a ameliora hipoxia. Pacienții care au nevoie de concentrații mari de oxigen pentru mai mult de câteva ore ar trebui să primească oxigen umidificat.

Insuficiența respiratorie acută de tip II este o urgență care necesită intervenție imediată. Este util să se facă distincția între pacienții cu impuls ventilator ridicat (frecvență respiratorie rapidă și recrutare musculară accesorie) care nu pot mișca suficient aer și cei cu efort respirator redus sau inadecvat. În primul, în special dacă este prezent stridorul inspirator, obstrucția acută a căilor respiratorii superioare de la inhalarea unui corp străin sau obstrucția laringiană (angioedem, carcinom sau paralizie a corzilor vocale) trebuie luată în considerare, deoarece manevra Heimlich (p. 728), intubația imediată sau traheostomia de urgență pot fi salvatoare.

Mai frecvent, problema este în plămâni, cu obstrucție bronșică generalizată severă din BPOC sau astm, sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS) care decurge dintr-o varietate de insulte (p. 191) sau ocazional pneumotorax tensionat (p. 728). În toate astfel de cazuri, trebuie administrat oxigen de concentrație mare (de exemplu 60%), până la o examinare rapidă a sistemului respirator și măsurarea gazelor sanguine arteriale. Pacienții cu traheea deviată de la un hemitorax silentios și rezonant sunt susceptibili de a avea pneumotorax tensional, iar aerul trebuie aspirat din spațiul pleural și un dren toracic introdus cât mai curând posibil. Pacienții cu respirație șuierătoare generalizată, zgomote slabe ale respirației bilateral sau antecedente de astm bronșic sau BPOC trebuie tratați cu salbutamol nebulizat 2,5 mg cu oxigen, repetat până la ameliorarea bronhospasmului. Eșecul de a răspunde la tratamentul inițial, scăderea nivelului de conștient și agravarea acidozei respiratorii ($H^+ >$ 50 nmol/L ($pH < 7{,}3$), $PaCO_2 > 6{,}6$ kPa (50 mmHg)) pe gazele din sânge sunt toate indicii că este necesară ventilația susținută (p. 193).

Un mic procent de pacienți cu BPOC cronică severă și insuficiență respiratorie de tip II dezvoltă toleranță anormală la creșterea $PaCO_2$ și pot deveni dependenți de impulsul hipoxic de a respira. Numai la acești pacienți, trebuie utilizate concentrații mai mici de oxigen (24-28% cu masca Venturi) pentru a evita precipitarea agravării depresiei respiratorii (vezi mai jos). În toate cazurile, monitorizarea regulată a gazelor sanguine arteriale este importantă pentru a evalua progresul.

Pacienții cu insuficiență respiratorie acută de tip II care au un nivel redus de impuls sau de conștiență pot suferi de intoxicație cu sedative, narcoză cu CO_2 sau o insuficiență primară a impulsului neurologic (de exemplu, în urma hemoragiei intracerebrale sau leziuni la cap). Istoricul de la un martor poate fi de neprețuit, iar inversarea anumitor medicamente cu (de exemplu) antagoniști opiacei are ocazional succes, dar nu ar trebui să întârzie intubarea și ventilația mecanică susținută în cazurile adecvate.

Insuficiență respiratorie de tip II cronică și „acută pe cronică”.

Cea mai frecventă cauză a insuficienței respiratorii cronice de tip II este BPOC severă. Deși $PaCO_2$ poate fi crescută în mod persistent, nu există acidemie persistentă deoarece rinichii rețin bicarbonatul, corectând pH-ul arterial la normal. Acest model „compensat”, care poate apărea și în boala neuromusculară cronică sau cifoscolioză, se menține până când apare o nouă boală acută (vezi Caseta 19.18), cum ar fi o exacerbare a BPOC care precipită un episod de insuficiență respiratorie „acută pe cronică”, cu acidemie și detresă respiratorie inițială.

urmată de somnolență și eventual comă. Acești pacienți și-au pierdut chimiosensibilitatea la $PaCO_2$ crescut și, astfel, pot depinde, în mod paradoxal, de hipoxie pentru impulsul respirator și sunt expuși riscului de depresie respiratorie dacă li se administrează concentrații mari de oxigen - de exemplu, în timpul transferurilor de ambulanță sau în secțiile de urgență. Mai mult decât atât, spre deosebire de astmul bronșic acut sever, unii pacienți cu insuficiență respiratorie de tip II „acută pe cronică” din cauza BPOC pot să nu fie stresați, în ciuda faptului că sunt grav bolnavi cu hipoxemie severă, hipercapnie și acidemie. În timp ce semnele fizice ale retenției de CO_2 (confuzie, tremor zguduitor, pulsuri limitatoare și așa mai departe) pot fi utile dacă sunt prezente, ele pot să nu fie, așa că gazele din sângele arterial sunt obligatorii în evaluarea severității inițiale și a răspunsului la tratament.

management

Principalele obiective ale tratamentului în insuficiența respiratorie acută pe cronică de tip II sunt obținerea unei PaO_2 sigure (> 7,0 kPa (52 mmHg)) fără creșterea $PaCO_2$ și a acidozei, în timp ce se identifică și se tratează starea precipitantă. La acesti pacienti nu este necesara atingerea unei PaO_2 normale; chiar și o creștere mică va avea adesea un efect foarte benefic asupra livrării de oxigen tisular, deoarece valorile lor PaO_2 sunt adesea pe partea abruptă a curbei de saturație a oxigenului (p. 184). Riscurile de agravare a hipercapniei și a comei trebuie echilibrate cu cele ale hipoxemiei severe, care includ aritmii potențial fatale sau complicații cerebrale severe.

19.19 Evaluarea și gestionarea „acute pe | insuficiență respiratorie cronică de tip II

Evaluare inițială

Pacientul poate să nu pară tulburat, în ciuda faptului că este grav bolnav

Nivel conștient (răspuns la comenzi, capacitatea de a tuse)

retenție de CO2 (periferie caldă, pulsuri limită, tremor zguduitor)

Obstrucția căilor respiratorii (wheze, expirație prelungită, hiperinflație, extracție intercostală, buzele strânse)

Cor pulmonar (edem periferic, JVP crescut, hepatomegalie, ascită)

Starea funcțională de fundal și calitatea vieții

Semne ale cauzei precipitante (vezi Caseta 19.17)

Investigatii

Gaze din sângele arterial (severitatea hipoxemiei, hipercapniei, acidemiei, bicarbonatului)

Radiografia toracică

management

Întreținerea căilor respiratorii

Tratamentul cauzei precipitante specifice

Kinetoterapie frecventă ± aspirație faringiană

Bronhodilatatoare nebulizate

Oxigenoterapia controlată

Începeți cu mască Venturi 24%.

Urmăriți o PaO2 > 7 kPa (52 mmHg) (o PaO2 < 5

(37 mmHg) este periculos)

Antibiotice dacă există dovezi de infecție

Diuretice dacă există dovezi de supraîncărcare cu lichide

Progres

Dacă PaCO2 continuă să crească sau o PaO2 sigură nu poate fi atinsă fără hipercapnie și acidemie severă, poate fi necesar suport ventilator mecanic. Tratamentul imediat este prezentat în Caseta 19.19. Pacienții care sunt conștienți și au o unitate respiratorie adecvată pot beneficia de ventilație non-invazivă (VNI), care s-a dovedit că reduce nevoia de intubare și scurtează spitalizarea. Pacienții care sunt somnolenți și au un impuls respirator scăzut

necesită o decizie urgentă cu privire la intubare și ventilație, deoarece acesta este probabil singurul tratament eficient, chiar dacă înțărcarea ventilatorului poate fi dificilă în cazul unei boli severe. Decizia este provocatoare, iar factorii importanți de luat în considerare includ dorințele pacientului și ale familiei, prezența unei afecțiuni precipitante potențial remediabile, capacitatea funcțională anterioară și calitatea vieții. Diferitele tipuri de ventilație neinvazivă (prin intermediul unei mască facială sau nazală) sau invazivă (prin intermediul unui tub endotraheal) sunt detaliate la paginile 193-196.

Medicamentele stimulatoare respiratorii, cum ar fi doxapramul, tind să provoace suferință inacceptabilă din cauza dispneei crescute și au fost în mare măsură înlocuite de intubație și ventilație mecanică la pacienții cu narcoză cu CO_2, deoarece oferă doar îmbunătățiri minore și tranzitorii ale gazelor sanguine arteriale.

Ventilatie la domiciliu pentru insuficienta respiratorie cronica

VNI este de mare valoare în tratamentul pe termen lung al insuficienței respiratorii datorate deformării coloanei vertebrale, bolilor neuromusculare și hipoventilației alveolare centrale. Unii pacienți cu boală pulmonară avansată, de exemplu fibroza chistică, beneficiază și de VNI pentru insuficiență respiratorie. În aceste condiții, debutul insuficienței respiratorii de tip II poate fi foarte gradual. Durerea de cap dimineața (datorită creșterii $PaCO_2$) și oboseala sunt simptome comune, dar, în multe cazuri, diagnosticul este dezvăluit doar de studiile de somn sau de analiza gazelor din sânge de dimineață. În stadiile inițiale, ventilația este insuficientă pentru nevoile metabolice doar în timpul somnului, când există o scădere fiziologică a impulsului ventilator. În timp însă, retenția de CO_2 devine cronică, cu compensarea renală a acidozei. Tratamentul cu NIV la domiciliu peste noapte este adesea suficient pentru a restabili PCO_2 în timpul zilei la normal și pentru a ameliora oboseala și durerile de cap. În boala avansată (de exemplu, distrofii musculare sau fibroză chistică), poate fi necesară și VNI în timpul zilei.

Transplantul pulmonar

Transplantul pulmonar este un tratament consacrat pentru pacienții selectați cu atenție cu boală pulmonară avansată care nu răspunde la tratamentul medical (Caseta 19.20).

19.20 Indicatii pentru transplantul pulmonar

Transplantul unic pulmonar poate fi utilizat pentru pacienții selectați cu emfizem avansat sau fibroză pulmonară. Acest lucru este contraindicat la pacienții cu infecție pulmonară cronică bilaterală, cum ar fi fibroza chistică și bronșiectazia, deoarece plămânul transplantat

este vulnerabil la infecții încrucișate în contextul imunosupresiei post-transplant, iar pentru acești indivizi transplantul pulmonar bilateral este procedura standard. Transplantul combinat inimă-plămân este încă necesar ocazional pentru pacienții cu boli cardiace congenitale avansate, cum ar fi sindromul Eisenmenger, și este preferat de unii chirurgi pentru tratamentul hipertensiunii pulmonare primare care nu răspunde la terapia medicală.

Prognosticul după transplantul pulmonar se îmbunătățește constant cu medicamentele imunosupresoare moderne: peste 50% supraviețuire la 10 ani în unele centre din Marea Britanie. Cu toate acestea, respingerea cronică care duce la bronșiolită obliterativă continuă să afecteze unii destinatari. Corticosteroizii sunt utilizați pentru a gestiona respingerea acută, dar medicamentele care inhibă imunitatea mediată celular în mod specific, cum ar fi ciclosporina, micofenolatul și tacrolimus (p. 94), sunt utilizate pentru a preveni respingerea cronică. Azitromicina, statinele și iradierea limfoidă totală sunt folosite pentru a trata bronșiolitei obliterative, dar insuficiența tardivă de organ rămâne o problemă semnificativă.

Factorul major care limitează disponibilitatea transplantului pulmonar este deficitul de plămâni donatori. Pentru a îmbunătăți disponibilitatea organelor, sunt dezvoltate tehnici de recondiționare a plămânilor in vitro după îndepărtarea de la donator.

BOLI PULMONARE OBSTRUCTIVE

Astm

Astmul este o afecțiune inflamatorie cronică a căilor respiratorii, în care multe celule și elemente celulare joacă un rol. Inflamația cronică este asociată cu hiper-reactivitatea căilor respiratorii care duce la episoade recurente de respirație șuierătoare, dispnee, senzație de constricție în piept și tuse, în special noaptea și dimineața devreme. Aceste episoade sunt de obicei asociate cu obstrucția larg răspândită, dar variabilă a fluxului de aer în plămân, care este adesea reversibilă, fie spontan, fie cu tratament.

Epidemiologie

Prevalența astmului a crescut constant în ultima parte a secolului trecut, mai întâi în țările dezvoltate și apoi în țările în curs de dezvoltare (Fig. 19.16). Estimările actuale sugerează că astmul afectează 300 de milioane de oameni din întreaga lume, cu încă 100 de milioane de persoane afectate până în 2025. Impactul socio-economic este enorm, deoarece controlul slab duce la pierderea zilelor de la școală sau de la muncă, vizite neprogramate la asistență medicală și internări la spital.

Deși dezvoltarea și evoluția bolii, precum și răspunsul la tratament, sunt influențate de determinanți genetici, creșterea rapidă a prevalenței implică faptul că factorii de mediu sunt importanți critic în dezvoltarea și exprimarea bolii. Până în prezent, studiile au explorat rolul potențial al alergenilor din interior și exterior, expunerea la microbi, dieta, vitaminele, alăptarea, fumul de tutun, poluarea aerului și obezitatea, dar nu a apărut un consens clar.

Fiziopatologia

Hiperreactivitatea căilor respiratorii (AHR) - tendința căilor respiratorii de a se îngusta excesiv ca răspuns la factorii declanșatori care au efect redus sau deloc la indivizii normali - este parte integrantă a diagnosticului de astm și pare să fie legată, deși nu exclusiv, de inflamația căilor respiratorii (Fig. 19.17). Alți factori care ar putea fi importanți în comportamentul mușchiului neted al căilor respiratorii includ gradul de îngustare a căilor respiratorii și mecanismele neurogenice.

Relația dintre atopie (înclinația de a produce IgE) și astm este bine stabilită, iar la mulți indivizi există o relație clară între sensibilizare și expunerea la alergen, așa cum este demonstrat de reactivitatea la înțepătura cutanată sau de IgE specifică seric crescută. Exemplele obișnuite de alergeni includ acarienii de praf de casă, animalele de companie precum pisicile și câinii, dăunătorii precum gândacii și ciupercile. Inhalarea unui alergen în căile respiratorii este urmată de un răspuns bronhoconstrictor precoce și târzie (Fig. 19.18). Mecanisme alergice

Creșterea concentrației de histamină

Fig. 19.17 Hiper-reactivitatea căilor respiratorii în astm. Acest lucru este demonstrat de testele de provocare bronșică cu concentrații în creștere secvențială fie de histamina, metacolină sau manitol. Reactivitatea căilor respiratorii este exprimată ca concentrația sau doza fiecărei substanțe chimice necesare pentru a produce o scădere specifică (de obicei 20%) a VEMS (PC20 sau respectiv PD20).

Debit maxim (l/min)

Reacție precoce

500 (tip I)

Eliberarea mediatorului pre-formată

Provocare,

100 de ex. alergen

-i—//—i 1 1 1 1 1 r-\\—i r-

12345678 24

Timp (ore)

Fig. 19.18 Modificări ale fluxului de vârf după provocarea alergenului.

Un răspuns bifazic similar este observat în urma unei varietăți de provocări diferite. Ocazional, se observă un răspuns tardiv izolat, fără nicio reacție precoce.

sunt implicate și în unele cazuri de astm profesional (p. 715).

În cazurile de astm sensibil la aspirină, ingestia de salicilați are ca rezultat inhibarea enzimelor ciclo-oxigenazei, de preferință ocolind metabolismul acidului arahidonic prin calea lipoxigenazei, rezultând producția de cisteinil leucotriene astmogenice. În astmul indus de efort, hiperventilația are ca rezultat pierderea apei din lichidul de mucoasei pericelular al mucoasei respiratorii, care, la rândul său, declanșează eliberarea mediatorului. Pierderea de căldură din mucoasa respiratorie poate fi, de asemenea, importantă.

În astmul persistent, apare un răspuns inflamator cronic și complex, caracterizat printr-un aflux de numeroase celule inflamatorii, transformarea și participarea celulelor structurale ale căilor respiratorii și secreția unei game de citokine, chemokine și factori de creștere. Examinarea profilului celulelor inflamatorii în probele de spută indusă demonstrează că, deși astmul este caracterizat predominant de eozinofilie a căilor respiratorii, la unii pacienți predomină inflamația neutrofilă, în timp ce, la alții, se observă o inflamație redusă: așa-numitul astm „pauci-granulocitar”.

Odată cu creșterea severității și cronicității bolii, poate apărea remodelarea căilor respiratorii, ducând la fibroza peretelui căilor respiratorii, îngustarea fixă a căilor respiratorii și un răspuns redus la medicația bronhodilatatoare.

Caracteristici clinice

Simptomele tipice includ episoade recurente de respirație șuierătoare, apăsare în piept, dispnee și tuse. Astmul este în mod obișnuit confundat cu o răceală sau o infecție în piept care durează să se rezolve (de exemplu, mai mult de 10 zile). Precipitanții clasici includ exercițiile fizice, în special pe vreme rece, expunerea la alergeni sau poluanți din aer și infecții virale ale tractului respirator superior. În afară de șuierătoare, de multe ori există foarte puține lucruri de găsit la examinare. Ar trebui efectuată o inspecție pentru polipi nazali și eczeme. Rareori, o erupție vasculitică poate sugera sindromul Churg-Strauss (p. 1118).

Pacienții cu astm bronșic ușor intermitent sunt de obicei asimptomatici între exacerbări. Persoanele cu astm bronșic persistent raportează dificultăți și respirație șuierătoare în curs de desfășurare, dar acestea sunt variabile, simptomele fluctuând pe parcursul unei zile, de la o zi la alta sau de la o lună la alta.

Astmul prezintă în mod caracteristic un model diurn, simptomele și funcția pulmonară fiind agravate dimineața devreme. În special atunci când sunt slab controlate, simptome precum tusea și respirația șuierătoare perturbă somnul și au dus la termenul de „astm nocturn”. Tusea poate fi simptomul dominant la unii pacienți, iar lipsa respirației șuierătoare sau dispneea poate duce la o întârziere în atingerea diagnosticului așa-numitului „astm cu variantă de tuse”.

Unii pacienți cu astm au un răspuns inflamator similar în căile aeriene superioare. Trebuie făcută o investigație atentă cu privire la antecedentele de sinuzită, cefalee sinusală, nas înfundat sau curge și pierderea simțului mirosului.

Deși etiologia astmului este adesea evazivă, ar trebui făcută o încercare de a identifica orice agenți care pot contribui la apariția sau agravarea afecțiunii. Ar trebui să se facă o anchetă specială cu privire la potențialii alergeni, cum ar fi expunerea la o pisică de companie, cobai, iepure sau cal, infestarea cu dăunători, expunerea la mucegaiuri în urma daunelor cauzate de apă la o casă sau o clădire și orice potențial agenți ocupaționali.

În unele circumstanțe, apariția astmului este declanșată de medicamente. Beta-blocantele, chiar și atunci când sunt administrate local sub formă de picături pentru ochi, pot induce bronhospasm, la fel ca și aspirina și alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Pacientul clasic sensibil la aspirina este de sex feminin si prezinta la varsta mijlocie astm bronsic, rinosinuzita si polipi nazali. Pacienții sensibili la aspirină pot raporta, de asemenea, simptome după alcool (în special, vin alb) și alimente care conțin salicilați. Alte medicamente implicate includ pilula contraceptivă orală, agenți colinergici și prostaglandina F2a. Nucile de betel conțin arecolină, care este similară structural cu metacolina și poate agrava astmul. O minoritate importantă de pacienți dezvoltă a

formă deosebit de severă de astm bronșic și aceasta pare a fi mai frecventă la femei. Declanșatorii alergici sunt mai puțin importanți și predomină neutrofilia căilor respiratorii.

Diagnostic

Diagnosticul de astm este predominant clinic și se bazează pe o istorie caracteristică. Dovezile de susținere sunt furnizate de demonstrarea obstrucției variabile a fluxului de aer, de preferință prin utilizarea spirometriei (caseta 19.21) pentru a măsura VEMS și VC. Aceasta identifică defectul obstructiv, definește severitatea acestuia și oferă o linie de bază pentru reversibilitatea bronhodilatatorului (Fig. 19.19). Dacă spirometria nu este disponibilă, poate fi utilizat un debitmetru de vârf. Pacienții trebuie instruiți să înregistreze valorile debitului maxim după ce se ridică dimineața și înainte de a se retrage seara. O variație diurnă a PEF de peste 20% (valorile cele mai scăzute fiind înregistrate de obicei dimineața) este considerată diagnostică, iar magnitudinea variabilității oferă o oarecare indicație a severității bolii (Fig. 19.20). Un studiu cu corticosteroizi (de exemplu, 30 mg pe zi timp de 2 săptămâni) poate fi util în stabilirea diagnosticului, demonstrând o îmbunătățire fie a VEMS, fie a PEF.

Nu este neobișnuit ca pacienții ale căror simptome sugerează astm bronșic să aibă o funcție pulmonară normală. În aceste circumstanțe, demonstrarea AHR prin teste de provocare poate fi utilă pentru confirmarea diagnosticului

Timp (zile)

Fig. 19.20 Înregistrări în serie ale fluxului expirator maxim (PEF) la un pacient cu astm. Observați căderea bruscă peste noapte (scăderea de dimineață) și creșterea ulterioară în timpul zilei. În urma introducerii corticosteroizilor, se constată o îmbunătățire a ratei PEF și o pierdere a dippingului de dimineață.

(vezi Fig. 19.17). AHR este sensibilă, dar nespecifică: are o valoare predictivă negativă ridicată, dar rezultate pozitive pot fi observate în alte afecțiuni, cum ar fi BPOC, bronșiectazie și fibroza chistică. Când simptomele sunt în principal legate de efort, o provocare a exercițiului poate fi urmată de o scădere a funcției pulmonare (Fig. 19.21).

*Definiția Global Initiative for Asthma (GINA) acceptă o creștere de 12%.

Volumul expirat (L)

Fig. 19.19 Test de reversibilitate. Măsuri de expirare forțată înainte și 20 de minute după inhalarea unui agonist p2-adrenergic. Observați creșterea VEMS de la 1,0 la 2,5 L.

Fig. 19.21 Astmul indus de efort. Înregistrări în serie ale VEMS la un pacient cu astm bronșic înainte și după 6 minute de efort intens. Observați creșterea inițială la încheierea exercițiului, urmată de cădere bruscă și recuperare treptată. Exercițiile adecvate de încălzire sau pre-tratamentul cu un agonist p2-adrenoceptor, nedocromil de sodiu sau un antagonist de leucotrienă pot proteja împotriva simptomelor induse de efort.

Alte investigatii

Măsurarea stării alergice: prezența atopiei poate fi demonstrată prin prick-test cutanat. Informații similare pot fi furnizate prin măsurarea IgE totale și specifice alergenului. O imagine a sângelui complet poate arăta eozinofilia din sângele periferic.

Examen radiologic: radiografia toracică este adesea normală sau arată hiperinflarea câmpurilor pulmonare. Colapsul lobar poate fi observat dacă mucusul oclude o bronhie mare și, dacă este însoțit de prezența infiltratelor fluturale, poate sugera că astmul a fost complicat de aspergiloză bronhopulmonară alergică (p. 697). O scanare HRCT poate fi utilă pentru a detecta bronșiectazie.

Evaluarea inflamației eozinofile a căilor respiratorii: un număr de eozinofile diferențial indus de spută mai mare de 2% sau concentrația de oxid nitric din respirația expirată (FENO) poate susține diagnosticul, dar este nespecific.

management

Stabilirea obiectivelor

Astmul este o afecțiune cronică, dar poate fi controlată cu un tratament adecvat la majoritatea pacienților. Scopul tratamentului ar trebui să fie obținerea și menținerea controlului complet (Caseta 19.22), dar obiectivele pot fi modificate în funcție de circumstanțe și de pacient. Din păcate, sondajele demonstrează în mod constant că majoritatea persoanelor cu astm bronșic raportează un control suboptim, reflectând probabil așteptările slabe ale pacienților și ale clinicienilor lor.

Ori de câte ori este posibil, pacienții ar trebui încurajați să își asume responsabilitatea pentru gestionarea propriei boli. Ar trebui oferită o explicație completă a naturii afecțiunii, relația dintre simptome și inflamație, importanța simptomelor cheie, cum ar fi trezirea nocturnă, diferitele tipuri de medicamente și, dacă este cazul, utilizarea PEF pentru a ghida deciziile de management. Au fost validate o varietate de instrumente/chestionare pentru a ajuta la evaluarea controlului astmului. Planurile de acțiune scrise pot fi utile în dezvoltarea abilităților de autogestionare.

Evitarea factorilor agravanți

Acest lucru este deosebit de important în gestionarea astmului profesional (p. 715), dar poate fi relevant și la pacienții atopici, atunci când îndepărtarea sau reducerea expunerii la antigene relevanți, cum ar fi un animal de companie, poate aduce îmbunătățiri. Expunerea la acarieni de praf poate fi redusă la minimum prin înlocuirea covoarelor cu scânduri și prin utilizarea așternutului impermeabil la acarieni. Până acum, îmbunătățirile în controlul astmului în urma unor astfel de măsuri au fost greu de demonstrat. Mulți pacienți sunt sensibilizați la mai mulți aeroalergeni omniprezenti, ceea ce face strategiile de evitare în mare măsură impracticabile. Măsurile pentru a reduce expunerea la ciuperci și pentru a elimina gândacii pot fi aplicabile în circumstanțe specifice, iar medicamentele despre care se știe că precipită sau agravează astmul ar trebui evitate. Renunțarea la fumat (p. 100) este deosebit de importantă, deoarece fumatul nu numai că încurajează sensibilizarea, ci induce și o rezistență relativă la corticosteroizi în căile respiratorii.

Abordarea treptată a managementului astmului (Fig. 19.22)

Pasul 1: Utilizarea ocazională a bronhodilatatoarelor cu agoniști ai receptorilor fl2-adrenergici cu acțiune scurtă inhalatori

Pentru pacienții cu astm bronșic ușor intermitent (simptome mai puțin de o dată pe săptămână timp de 3 luni și mai puțin de două episoade nocturne pe lună), de obicei este suficient să se prescrie un p2-agonist cu acțiune scurtă inhalat, cum ar fi salbutamol sau terbutalină, care să fie utilizat după cum este necesar. Cu toate acestea, mulți pacienți (și medicii lor) subestimează severitatea astmului. Un istoric de exacerbare severă ar trebui să conducă la o intensificare a tratamentului.

Sunt disponibile o varietate de dispozitive inhalabile diferite, iar alegerea dispozitivului ar trebui să fie ghidată de preferințele și competența pacientului în utilizarea acestuia. Inhalatorul cu doză măsurată rămâne cel mai prescris (Fig. 19.23).

Pasul 2: Introducerea terapiei regulate de prevenire

Terapia antiinflamatoare regulată (de preferință corticosteroizi inhalatori (ICS), cum ar fi beclometazona, budesonida (BUD), fluticazona sau ciclesonida) trebuie începută în plus față de agoniștii p2 inhalatori administrați în funcție de necesități pentru orice pacient care:

a suferit o exacerbare a astmului bronșic în ultimii 2 ani (caseta 19.23)

utilizează p2-agonişti inhalatori de trei ori pe săptămână sau mai mult

raportează simptomele de trei ori pe săptămână sau mai mult

este trezit de astm o noapte pe săptămână.

Pentru adulți, o doză inițială rezonabilă este de 400 pg dipropionat de beclometazonă (BDP) sau echivalent pe zi la adulți, deși la fumători pot fi necesare doze mai mari. Prevenție alternativă, dar mult mai puțin eficientă

19.22 Niveluri de control al astmului*

Fig. 19.22 Abordarea managementului la adulți bazată pe controlul astmului. Dipropionat de beclometazonă (BDP) sau echivalent. De la British Thoracic Society și SIGN - vezi p. 732.

Scoateți capacul și agitați inhalatorul

Expiră ușor și pune piesa bucală în gură

Înclinați capul înapoi pentru a minimiza depunerea orofaringiană

Simultan, începeți o inspirație lentă și profundă, apăsați recipientul și continuați să inspirați

Țineți respirația timp de 10 secunde

Fig. 19.23 Cum se utilizează un inhalator cu doză măsurată.

agenţii includ cromoni, antagonişti ai receptorilor de leucotriene şi teofiline.

Pasul 3: Terapie suplimentară

Dacă un pacient rămâne slab controlat, în ciuda utilizării regulate a ICS, trebuie întreprinsă o revizuire amănunțită a

EBM 19.23 Corticosteroizi inhalatori și astm

„Terapia regulată cu budesonid în doze mici reduce riscul de exacerbări severe la pacienții cu astm bronșic ușor persistent”.

Evoluție clinică imprevizibilă: o treime se înrăutățește, o treime rămâne stabilă și o treime se îmbunătățește.

Travaliul și nașterea: 90% nu au simptome. Date de siguranță: bune pentru ^-agoniști, steroizi inhalatori, teofiline, prednisolon oral și cromoni.

Antagoniști orali ai receptorilor de leucotrienă: nu există dovezi că aceștia dăunează fătului și nu ar trebui opriți la femeile care au demonstrat anterior o îmbunătățire semnificativă a controlului astmului înainte de sarcină. Steroizi: femeile cu prednisolon de întreținere > 7,5 mg/zi trebuie să primească hidrocortizon 100 mg de 3-4 ori pe zi în timpul travaliului.

Prostaglandina F2a: poate induce bronhospasm și trebuie utilizată cu precauție extremă.

Alăptarea: utilizați medicamentele în mod normal. Astm bronșic necontrolat: asociat cu complicații materne (hiperemeză, hipertensiune arterială, preeclampsie, hemoragie vaginală, travaliu complicat) și fetale (restricție de creștere intrauterină și greutate mică la naștere, naștere prematură, mortalitate perinatală crescută, hipoxie neonatală).

Terapie step-down

Odată ce controlul astmului bronșic este stabilit, doza de corticosteroid inhalat (sau oral) trebuie ajustată la cea mai mică doză la care se menține controlul eficient al astmului. Scăderea dozei de ICS cu aproximativ 25-50% la fiecare 3 luni este o strategie rezonabilă pentru majoritatea pacienților.

Exacerbări ale astmului

Cursul astmului poate fi punctat de exacerbări cu simptome crescute, deteriorarea funcției pulmonare și o creștere a inflamației căilor respiratorii. Exacerbările sunt cel mai frecvent precipitate de infecțiile virale, dar sunt implicate și mucegaiurile (Alternaria și Cladosporium), polenul (în special după furtuni) și poluarea aerului. Cele mai multe atacuri sunt caracterizate printr-o deteriorare treptată în decurs de câteva ore până la zile, dar

unele par să apară cu puțină sau deloc avertisment: așa-numitul astm fragil. O minoritate importantă de pacienți par să aibă o percepție tocită a îngustarii căilor respiratorii și nu reușesc să aprecieze semnele timpurii de deteriorare.

Managementul exacerbărilor ușoare până la moderate Dublarea dozei de ICS nu previne o exacerbare iminentă. Prin urmare, sunt adesea necesare cure scurte de corticosteroizi orali „de salvare" (prednisolon 30-60 mg pe zi) pentru a recăpăta controlul. Reducerea treptată a dozei pentru a întrerupe tratamentul nu este necesară, cu excepția cazului în care este administrată mai mult de 3 săptămâni.

Indicațiile pentru cursurile de „salvare" includ:

simptomele și PEF se agravează progresiv zi de zi, cu o scădere a PEF sub 60% din cea mai bună înregistrare personală a pacientului

debutul sau agravarea tulburărilor de somn prin astm

persistența simptomelor de dimineață până la prânz

scăderea progresivă a răspunsului la un bronhodilatator inhalat

simptome suficient de severe pentru a necesita tratament cu bronhodilatatoare nebulizate sau injectate.

Managementul astmului acut sever

Caseta 19.25 evidențiază cerințele de evaluare imediată în astmul acut. Măsurarea PEF este

Astm acut sever

PEF 33-50% estimat (< 200 L/min)

Frecvența respiratorie > 25 respirații/min

Ritmul cardiac > 110 batai/min

Incapacitatea de a completa propoziții într-o singură respirație

Caracteristici care pun viața în pericol

PEF < 33% prezis

(< 100 l/min)

SpO2 < 92% sau PaO2

< 8 kPa (60 mmHg) (mai ales dacă este tratat cu oxigen)

PaCO2 normală sau crescută

Piept tăcut

Astm aproape fatal

• PaCO2 crescut și/sau necesită ventilație mecanică cu presiuni de umflare crescute

MĂSURAȚI DEBITUL EXPIRATOR DE Vârf

Convertiți PEF în % cel mai bun sau % estimat

Pune viața în pericol/acut sever

Gaze din sângele arterial
Salbutamol nebulizat 5 mg sau
terbutalină 2,5 mg
de 6-12 ori pe zi sau după necesități
Oxigen – flux mare/60%
Prednisolon 40 mg pe cale orală
(sau hidrocortizon 200 mg IV)

Moderat

Gaze din sângele arterial
Salbutamol nebulizat 5 mg sau
terbutalină 2,5 mg
Oxigen – flux mare/60%
Prednisolon 40 mg pe cale orală

Ușoară

Pacientul a primit terapie nebulizată înainte de înregistrarea PEF?

Așteptați 30 de minute

Bronhodilatator inhalator uzual

Așteptați 60 de minute

Măsurați PEF

Acces IV, CXR,
nivel plasmatic de teofilină, K+ plasmatic
| Admite |

• Se administrează repetat salbutamol

5 mg + bromură de ipratropiu 500 pg prin nebulizator cu oxigen

PEF < 60%
prezis

PEF > 60%
estimat

| Acasă |

Tratamentul obișnuit

Întoarceți imediat dacă este mai rău. Programare la medicul de familie în 48 de ore

Luați în considerare nebulizatorul continuu de salbutamol 5-10 mg/oră

Luați în considerare sulfat de magneziu IV 1,2-2,0 g timp de 20 de minute sau aminofilină 5 mg/kg doză de încărcare timp de 20 de minute, urmată de o perfuzie continuă la 1 mg/kg/h

Corectați lichidul și electroliții (în special K+)

Acasă |

Verificați cu personalul medical superior

Prednisolon 40 mg pe zi timp de 5 zile

Începeți sau dublu corticosteroizi inhalați

Reveniți imediat dacă este mai rău

Programare la medicul de familie in 48 de ore

Fig. 19.24 Tratamentul imediat al pacienţilor cu astm bronşic acut sever.

obligatoriu, cu excepția cazului în care pacientul este prea bolnav pentru a coopera și este cel mai ușor de interpretat atunci când este exprimat ca procent din normalul prezis sau din cea mai bună valoare anterioară obținută la tratamentul optim (Fig. 19.24). Analiza gazelor din sângele arterial este esențială pentru a determina PaCO2, un nivel normal sau ridicat fiind deosebit de periculos. O radiografie toracică nu este necesară imediat, cu excepția cazului în care se suspectează pneumotorax.

Tratamentul include următoarele măsuri:

Oxigen. Trebuie administrate concentrații mari (umidificate dacă este posibil) pentru a menține saturația de oxigen peste 92% la adulți. Prezența unei PaCO2 ridicate nu trebuie luată ca o indicație pentru reducerea concentrației de oxigen, ci ca un semn de avertizare al unui atac sever sau care pune viața în pericol. Nerespectarea unei oxigenări adecvate este o indicație pentru ventilația asistată.

Doze mari de bronhodilatatoare inhalatorii. Agoniştii P2 cu acţiune scurtă sunt agentul de alegere. În spital, acestea sunt cel mai convenabil administrate printr-un nebulizator condus de oxigen, dar administrarea de doze multiple de salbutamol printr-un inhalator cu doză măsurată printr-un dispozitiv distanțier asigură o bronhodilatație echivalentă și poate fi utilizată în asistența medicală primară. Bromura de ipratropiu oferă un tratament bronhodilatator suplimentar și trebuie adăugată la salbutamol în atacurile acute severe sau care pun viața în pericol.

Corticosteroizi sistemici. Acestea reduc răspunsul inflamator și grăbesc rezolvarea unei exacerbări. Acestea trebuie administrate tuturor pacienților cu un atac acut sever. De obicei,

pot fi administrate oral ca prednisolon, dar hidrocortizonul intravenos poate fi utilizat la pacienții care vărsă sau nu pot înghiți.

Nu există o bază de dovezi pentru utilizarea fluidelor intravenoase, dar mulți pacienți sunt deshidratați din cauza pierderii mari de apă insensibile și probabil vor beneficia. Suplimentele de potasiu pot fi necesare, deoarece dozele repetate de salbutamol pot scădea potasiul seric.

Dacă pacienții nu se îmbunătățesc, pot fi luate în considerare o serie de opțiuni suplimentare. Magneziul intravenos poate oferi bronhodilatație suplimentară la pacienții a căror prezentare PEF este sub 30% estimată. Unii pacienți par să beneficieze de utilizarea aminofilinei intravenoase, dar se recomandă monitorizarea cardiacă.

PEF trebuie înregistrat la fiecare 15-30 de minute și apoi la fiecare 4-6 ore. Pulsoximetria ar trebui să asigure că SaO_2 rămâne peste 92%, dar gazele sanguine arteriale repetate sunt necesare dacă măsurătorile inițiale $PaCO_2$ au fost normale sau crescute, PaO_2 a fost sub 8 kPa (60 mmHg) sau pacientul se deteriorează. Caseta 19.26 enumeră indicațiile

pentru intubație endotraheală și ventilație intermitentă cu presiune pozitivă.

Prognoză

Rezultatul astmului bronșic sever acut este în general bun. Moartea este, din fericire, rară, dar un număr considerabil de decese apar la tineri și multe pot fi prevenite. Nerecunoașterea severității unui atac, fie din partea medicului evaluator, fie a pacientului, contribuie la întârzierea administrării terapiei adecvate și la subtratamentul.

Înainte de externare, pacienții trebuie să fie stabili cu medicația de externare (terapia prin nebulizare ar fi trebuit întreruptă timp de cel puțin 24 de ore) și PEF ar fi trebuit să atingă 75% din cel estimat sau cel mai bun personal. Atacul acut ar trebui să determine căutarea și evitarea oricăror factori declanșatori, furnizarea de educație pentru astm bronșic și furnizarea unui plan scris de autogestionare. Pacientului trebuie să i se ofere o programare la un medic de familie sau o asistentă de astm bronșic în termen de 2 zile lucrătoare de la externare și urmărire la o clinică de specialitate a spitalului în termen de o lună.

Boala pulmonară obstructivă cronică

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) este o boală care poate fi prevenită și tratabilă, caracterizată prin limitarea persistentă a fluxului de aer care este de obicei progresivă și asociată cu un răspuns inflamator cronic sporit în căile respiratorii și plămâni la particulele sau gazele nocive. Exacerbările și comorbiditățile contribuie la severitatea generală la pacienții individuali. Diagnosticele înrudite includ bronșita cronică (tuse și spută în majoritatea zilelor timp de cel puțin 3 luni, în fiecare din 2 ani consecutivi) și emfizemul

(mărirea permanentă anormală a spațiilor aeriene distale de bronhiolele terminale, însoțită de distrugerea pereților acestora și fără fibroză evidentă). Efectele extrapulmonare includ pierderea în greutate și disfuncția mușchilor scheletici (Fig. 19.25). Condițiile comorbide asociate frecvent includ bolile cardiovasculare, bolile cerebrovasculare, sindromul metabolic, osteoporoza, depresia și cancerul pulmonar.

Epidemiologie și etiologie

Prevalența BPOC este direct legată de prevalența fumatului de tutun și, în țările cu venituri mici și medii, de utilizarea combustibililor din biomasă. Estimările actuale sugerează că 80 de milioane de oameni din întreaga lume suferă de boală moderată până la severă. În 2005, BPOC a contribuit la peste 3 milioane de decese (5% din decese la nivel global), dar, până în 2020, se estimează că va reprezenta a treia cea mai importantă cauză de deces la nivel mondial. Creșterea anticipată a morbidității și mortalității din cauza BPOC va fi cea mai mare în țările asiatice și africane, ca urmare a creșterii consumului de tutun.

Alți factori de risc sunt prezentați în Caseta 19.27. Fumatul de țigară reprezintă cel mai semnificativ factor de risc, iar riscul de a dezvolta BPOC se referă atât la cantitatea, cât și la durata fumatului. Este neobișnuit să se dezvolte BPOC cu mai puțin de 10 ani de pachet (1 pachet an = 20 de țigări/zi/an) și nu toți fumătorii dezvoltă această afecțiune, ceea ce sugerează că factorii de susceptibilitate individuală sunt importanți.

Fiziopatologia

BPOC are componente atât pulmonare cât și sistemice (vezi Fig. 19.25). Prezența limitării fluxului de aer,

Factori de risc pentru dezvoltarea BPOC

de mediu

Fumul de tutun reprezintă 95% din cazuri în Marea Britanie

Poluarea aerului din interior; gătit cu combustibili din biomasă în zone restrânse din țările în curs de dezvoltare

Expuneri profesionale, cum ar fi praful de cărbune, silice și cadmiu

Greutatea mică la naștere poate reduce funcția pulmonară maxim atinsă în viața de adult tânăr

Creșterea plămânilor: infecțiile din copilărie sau fumatul matern pot afecta creșterea plămânilor în timpul copilăriei, ducând la o funcție pulmonară atinsă la maximum la viața adultă.

Infecții: infecția recurentă poate accelera scăderea VEMS; persistența adenovirusului în țesutul pulmonar poate modifica răspunsul inflamator local, predispunând la afectarea plămânilor; Infecția cu HIV este asociată cu emfizem

Status socioeconomic scăzut

Fumatul de canabis

Factori gazdă

Factori genetici: deficit de a1-antiproteinaza; alte gene de susceptibilitate la BPOC sunt probabil identificate

Hiper-reactivitatea căilor respiratorii

combinat cu închiderea prematură a căilor respiratorii, duce la captarea gazelor și hiperinflarea, reducând complianța peretelui pulmonar și toracic. Hiperinflația pulmonară aplatizează și mușchii diafragmatici și duce la o aliniere din ce în ce mai orizontală a mușchilor intercostali, plasând mușchii respiratori într-un dezavantaj mecanic. Munca de respirație este așadar semnificativ crescută, mai întâi la efort, când timpul de expirare este și mai scurtat, dar apoi, pe măsură ce boala avansează, în repaus.

Emfizemul (Fig. 19.26) poate fi clasificat după modelul spațiilor aeriene lărgite ca centriacinar, panacinar sau paraseptal. La unii indivizi se formează bulle. Acest lucru are ca rezultat afectarea schimbului de gaze și insuficiență respiratorie.

Caracteristici clinice

BPOC trebuie suspectată la orice pacient cu vârsta peste 40 de ani care prezintă simptome de bronșită cronică și/sau dispnee. Diagnosticele diferențiale importante includ astmul cronic, tuberculoza, bronșiectazia și insuficiența cardiacă congestivă.

Tusea și producția asociată de spută sunt de obicei primele simptome, adesea denumite „tuse de fumător". Hemoptizia poate complica exacerbările BPOC, dar nu ar trebui să fie atribuită BPOC fără o investigație amănunțită.

De obicei, lipsa de aer precipită prezentarea la asistență medicală. Severitatea trebuie cuantificată prin documentarea nivelului de efort pe care pacientul îl poate gestiona înainte de oprire; scale precum scala modificată pentru dispnee MRC pot fi utile (caseta 19.28). În boala avansată, ar trebui să se facă investigații cu privire la prezența edemului, care poate fi observat pentru prima dată în timpul unei exacerbări, și a durerilor de cap matinale, care pot sugera hipercapnie.

Semnele fizice (p. 644-645) sunt nespecifice, se corelează slab cu funcția pulmonară și sunt rareori evidente

până când boala este avansată. Sunetele respiratorii sunt de obicei liniștite. Crestăturile pot însoți infecția, dar, dacă sunt persistente, cresc posibilitatea apariției bronșiectaziei. Apăsarea cu degetele nu este o caracteristică a BPOC și ar trebui să declanșeze investigații suplimentare pentru cancer pulmonar sau fibroză. Ar trebui căutat edemul cu gropi, dar

termenul frecvent folosit „cor pulmonale” este de fapt o denumire greșită, deoarece inima dreaptă rareori „eșuează” în BPOC și apariția edemului se referă de obicei la insuficiența excreției de sare și apă de către rinichiul hipoxic hipercapnic. Indicele de masă corporală (IMC - p. 114) are o semnificație prognostică.

Au fost descrise două fenotipuri clasice: „puffers roz” și „blue bloaters”. Primele sunt de obicei subțiri

și fără suflare și menține o PaCO2 normală până la stadiul târziu al bolii. Aceștia din urmă dezvoltă (sau tolerează) hipercapnie mai devreme și pot dezvolta edem și policitemie secundară. În practică, aceste fenotipuri se suprapun adesea.

Investigatii

Deși nu există semne radiografice de încredere care să se coreleze cu severitatea limitării fluxului de aer, o radiografie toracică este esențială pentru a identifica diagnostice alternative, cum ar fi insuficiența cardiacă, alte complicații ale fumatului, cum ar fi cancerul pulmonar și prezența bullae. Hemoleucograma este utilă pentru a exclude anemia sau policitemia, iar la pacienții mai tineri cu emfizem predominant bazal, a1-antiproteinaza trebuie testată.

Diagnosticul necesită demonstrarea obiectivă a obstrucției fluxului aerian prin spirometrie și se stabilește atunci când FEV1/FVC post-bronhodilatator este mai mic de 70%. Severitatea BPOC poate fi definită în raport cu VEMS post-bronhodilatator (Caseta 19.29). Un debit de vârf scăzut este în concordanță cu BPOC, dar este nespecific, nu face distincție între tulburările obstructive și restrictive și poate subestima severitatea limitării fluxului de aer.

Măsurarea volumelor pulmonare oferă o evaluare a hiperinflației. Aceasta se realizează în general prin utilizarea tehnicii de diluare a heliului (p. 653); la pacienții cu BPOC severă și cu bule mari în special, pletismografia corporală este preferată deoarece utilizarea heliului poate subestima volumele pulmonare. Emfizemul este sugerat de o valoare scăzută a transferului de gaz (p. 653). Testele de efort oferă o evaluare obiectivă a toleranței la efort și o bază de referință pentru evaluarea răspunsului la terapia bronhodilatatoare sau la programele de reabilitare; ele pot fi, de asemenea, valoroase atunci când se evaluează prognosticul. Pulsoximetria mai mică de 93% poate indica necesitatea trimiterii pentru o evaluare a oxigenului la domiciliu.

Evaluarea stării de sănătate oferă informații clinice valoroase. Chestionarul de respirație St George (SGRQ) este un instrument de cercetare folosit în mod obișnuit, dar este prea greoi

pentru practica clinică de rutină. Testul de evaluare a BPOC (CAT) folosește doar opt întrebări și scorurile se corelează strâns cu SGRQ.

Este posibil ca HRCT să joace un rol din ce în ce mai mare în evaluarea BPOC, deoarece permite detectarea, caracterizarea și cuantificarea emfizemului (Fig. 19.27) și este mai sensibilă decât o radiografie toracică pentru detectarea bullelor.

*BPOC ușoară nu trebuie diagnosticată numai pe baza funcției pulmonare dacă pacientul este asimptomatic. Pe baza ghidurilor NICE 2010.

Fig. 19.27 Emfizem grosier. HRCT care arată emfizem, cel mai evident în lobul inferior drept.

management

Managementul BPOC (Fig. 19.28) a fost subiectul unui pesimism nejustificat. De obicei, este posibil să ajutaţi lipsa de aer, să reduceţi frecvenţa şi severitatea exacerbărilor, să îmbunătățiți starea de sănătate și să îmbunătățiți prognosticul.

Reducerea expunerii la particule și gaze nocive

Trebuie făcută orice încercare de a evidenția pacientului rolul fumatului în dezvoltarea și progresia BPOC, cu sfaturi și asistență pentru a-l ajuta să se oprească (p. 100). Reducerea numărului de țigări fumate în fiecare zi are un impact redus asupra evoluției și prognosticului BPOC, dar încetarea completă este însoțită de o îmbunătățire a funcției pulmonare și de decelerare a ratei de scădere a VEMS (Fig. 19.29 și Caseta 19.30). În regiunile în care arderea în interior a combustibililor din biomasă este importantă, ar trebui încurajată introducerea dispozitivelor de gătit fără fumat sau utilizarea combustibililor alternativi.

Bronhodilatatoare

Terapia bronhodilatatoare este esențială pentru gestionarea dispneiului. Calea inhalată este preferată și sunt disponibili un număr de agenţi diferiţi, eliberaţi de o varietate de dispozitive. Alegerea ar trebui să fie informată de preferințele pacientului și de evaluarea inhalatorului. Bronhodilatatoarele cu acţiune scurtă, cum ar fi agoniştii p2 salbutamol şi terbutalina, sau bromura de ipratropiu anticolinergic, pot fi utilizate pentru pacienţii cu boală uşoară, dar bronhodilatatoarele cu acţiune mai lungă, cum ar fi agoniştii p2 salmeterol, formoterol şi indacaterol, sau boala tiotropică moderată, sunt mai adecvate pentru pacienţii cu bromură de tiotropiu moderată până la severă. Pot fi raportate îmbunătățiri semnificative ale dificultății respiratorii, în ciuda modificărilor minime ale

VEMS, reflectând probabil îmbunătățiri ale golirii plămânilor care reduc hiperinflația dinamică și ușurează munca de respirație.

EBM 19.30 Renunțarea la fumat și BPOC

„Renunțarea susținută la fumat în BPOC ușoară până la moderată este însoțită de o scădere redusă a VEMS în comparație cu fumătorii persistenti".

Terapia bronhodilatatoare orală poate fi utilizată la pacienții care nu pot utiliza eficient dispozitivele inhalatorii. Preparatele cu teofilină îmbunătățesc senzația de respirație și calitatea vieții, dar utilizarea lor este limitată de efectele secundare, metabolismul imprevizibil și interacțiunile medicamentoase. Bambuterolul, un pro-medicament al terbutalinei, este utilizat ocazional. Inhibitorii fosfodiesterazei activi pe cale orală, foarte selectivi, sunt în prezent în curs de evaluare.

Corticosteroizi

Corticosteroizii inhalatori (ICS) reduc frecvența și severitatea exacerbărilor și sunt în prezent recomandați la pacienții cu boală severă (FEV1 < 50%) care raportează două sau mai multe exacerbări care necesită antibiotice sau steroizi orali pe an. Utilizarea regulată este asociată cu o mică îmbunătățire a VEMS, dar ICS nu modifică istoria naturală a declinului VEMS. Este mai obișnuit să se prescrie o combinație fixă de ICS și LABA.

Corticosteroizii orali sunt utili în timpul exacerbărilor, dar terapia de întreținere contribuie la osteoporoză și la afectarea funcției mușchilor scheletici și trebuie evitată. Studiile cu corticosteroizi orali ajută la diagnosticarea astmului, dar nu prezic răspunsul la steroizii inhalatori în BPOC.

Reabilitare pulmonară

Exercițiile fizice ar trebui încurajate în toate etapele, iar pacienții trebuie să fie asigurați că dispneea, deși este stresantă, nu este periculoasă. Programele multidisciplinare care includ pregătirea fizică, educația asupra bolii și consilierea nutrițională reduc simptomele, îmbunătățesc starea de sănătate și sporesc încrederea. Majoritatea programelor includ 2-3 ședințe pe săptămână timp de 6 și 12 săptămâni și sunt însoțite de îmbunătățiri demonstrabile și susținute ale toleranței la efort și ale stării de sănătate.

Terapia cu oxigen

Oxigenoterapia la domiciliu pe termen lung (LTOT) s-a dovedit a fi de beneficiu semnificativ la pacienții selectați (Casele 19.31 și 19.32). Este cel mai convenabil furnizat

„Oxigenoterapia la domiciliu pe termen lung îmbunătățește supraviețuirea la pacienții selecționați cu BPOC complicată de hipoxemie severă (PaO2 arterială mai mică de 8,0 kPa (55 mmHg)).”

• Cranston JM, et al. Oxigenul domiciliar pentru boala pulmonară obstructivă cronică. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005, numărul 4. Art. nr. CD001744.

Pentru mai multe informații: www.brit-thoracic.org.uk

Prescrierea oxigenoterapiei pe termen lung în BPOC

Gazele din sângele arterial măsurate la pacienții stabili clinic, aflați sub terapie medicală optimă, de cel puțin două ori, la distanță de 3 săptămâni:

PaO2 < 7,3 kPa (55 mmHg), indiferent de PaCO2 și VEMS

< 1,5 L

PaO2 7,3-8 kPa (55-60 mmHg) plus hipertensiune pulmonară, edem periferic sau hipoxemie nocturnă

pacientul a încetat să mai fumeze.

Utilizați cel puțin 15 ore/zi la 2-4 L/min pentru a obține o PaO2 > 8 kPa (60 mmHg) fără o creștere inacceptabilă a PaCO2.

de către un concentrator de oxigen și pacienții trebuie instruiți să utilizeze oxigen pentru cel puțin 15 ore pe zi; beneficii mai mari sunt observate la pacienții care primesc mai mult de 20 de ore pe zi. Scopul terapiei este de a crește PaO2 la cel puțin 8 kPa (60 mmHg) sau SaO2 la cel puțin 90%. Oxigenoterapia ambulatorie trebuie luată în considerare la pacienții care desaturează la efort și prezintă o îmbunătățire obiectivă a capacității de efort și/sau dispnee cu oxigen. Debitul de oxigen trebuie ajustat pentru a menține SaO2 peste 90%.

Intervenție chirurgicală

Pacienții la care bulele mari comprimă țesutul pulmonar normal din jur, care altfel au o limitare minimă a fluxului de aer și o lipsă de emfizem generalizat, pot fi luați în considerare pentru bullectomie. Pacienții cu emfizem predominant de lob superior, cu transfer de gaz conservat și fără semne de hipertensiune pulmonară, pot beneficia de intervenția chirurgicală de reducere a volumului pulmonar (LVRS), în care țesutul pulmonar emfizematos periferic este rezecat cu scopul de a reduce hiperinflația și de a scădea munca respiratorie. Atât bullectomia, cât și LVRS pot fi efectuate torascopic, minimizând morbiditatea. Transplantul pulmonar poate aduce beneficii pacienților selectați cu atenție cu boală avansată (p. 665).

Alte masuri

Pacienților cu BPOC trebuie să li se ofere vaccinarea anuală împotriva gripei și, după caz, vaccinarea pneumococică. Obezitatea, alimentația deficitară, depresia și izolarea socială ar trebui abordate pe cât posibil. Terapia mucolitică sau agenții antioxidanti sunt utilizați ocazional, dar cu dovezi limitate.

Abordarea nevoilor de la sfârșitul vieții este un aspect important, dar adesea ignorat, al îngrijirii în boala avansată. Morfina poate fi utilizată pentru atenuarea dificultății respiratorii în stadiu avansat, iar benzodiazepinele în doze mici pot reduce anxietatea. Deciziile privind resuscitarea trebuie discutate cu pacientul înainte de apariția unei boli critice.

Prognoză

BPOC are o istorie naturală variabilă, dar este de obicei progresivă. Prognosticul este invers legat de vârstă și direct legat de VEMS post-bronhodilatator. Alte

Calculul indicelui BODE

Puncte pe indicele BODE

Variabila	0	12	3		
VEMS >	**65**	**50-64**	**36-49**	**<**	**35**
Distanța parcursă		**> 350**	**250-349 150-249**	**<**	**149**
în 6 minute (m)					
dispnee MRC 0-12		**3**	**4**		
scară					
Masa corporală > 21	**< 21**				
index					

Un pacient cu un scor BODE de 0-2 are o rată a mortalității de aproximativ 10% la 52 de luni, în timp ce un pacient cu un scor BODE de 7-10 are o rată de mortalitate de aproximativ 80% la 52 de luni.

*Vezi Caseta 19.28.indicatorii de prognostic slab includ pierderea în greutate și hipertensiunea pulmonară. Un scor compus care cuprinde indicele de masă corporală (B), gradul de obstrucție a fluxului de aer (O), o măsurare a dispneei (D) și capacitatea de efort (E) poate ajuta la prezicerea decesului din cauze respiratorii și alte cauze (Caseta 19.33). Insuficiența respiratorie, bolile cardiace și cancerul pulmonar reprezintă moduri comune de deces.

Exacerbări acute ale BPOC

Exacerbările acute ale BPOC se caracterizează printr-o creștere a simptomelor și deteriorarea funcției pulmonare și a stării de sănătate. Acestea devin mai frecvente pe măsură ce boala progresează și sunt de obicei declanșate de bacterii, viruși sau de o modificare a calității aerului. Acestea pot fi însoțite de dezvoltarea insuficienței respiratorii și/sau a retenției de lichide și reprezintă o cauză importantă de deces.

Mulți pacienți pot fi gestionați la domiciliu cu utilizarea unei terapii bronhodilatatoare crescute, un curs scurt de corticosteroizi orali și, dacă este cazul, antibiotice. Prezența cianozei, a edemului periferic sau a unei modificări a conștienței indică necesitatea trimiterii la spital. La alți pacienți, luarea în considerare a comorbidității și a circumstanțelor sociale poate influența deciziile privind internarea în spital.

management

La pacienții cu o exacerbare a BPOC severă, concentrațiile mari de oxigen pot provoca depresie respiratorie și agravarea acidozei (p. 665). Oxigenul controlat la 24% sau 28% trebuie utilizat cu scopul de a menține o PaO2 peste 8 kPa (60 mmHg) (sau o SaO2 între 88% și 92%) fără agravarea acidozei.

Trebuie administraţi agonişti p2 cu acţiune scurtă nebulizaţi, combinaţi cu un agent anticolinergic (de exemplu, salbutamol şi ipratropiu). Cu o supraveghere atentă, este de obicei sigur să conduceți nebulizatoare cu oxigen, dar dacă

Boala pulmonară obstructivă la bătrânețe

Există îngrijorări cu privire la sensibilitatea la oxigen, acestea pot fi conduse de aer comprimat și oxigen suplimentar furnizat de canula nazală.

Prednisolonul oral reduce simptomele și îmbunătățește funcția pulmonară. În prezent, se recomandă doze de 30 mg timp de 10 zile, dar pot fi acceptate cure mai scurte. Profilaxia osteoporozei trebuie luată în considerare la pacienții care primesc cure repetate de steroizi (p. 776).

Rolul bacteriilor în exacerbări rămâne controversat și există puține dovezi pentru administrarea de rutină a antibioticelor. Ele sunt recomandate în prezent, totuși, pentru pacienții care raportează o creștere a purulenței sputei, a volumului sputei sau a dificultății respiratorii. În cele mai multe cazuri, se recomandă regimuri simple, cum ar fi o aminopenicilină sau o macrolidă. Co-amoxiclavul este necesar doar în regiunile în care se știe că organismele producătoare de Ş-lactamază sunt comune.

Dacă, în ciuda măsurilor de mai sus, pacientul rămâne tahipneic, hipercapnic și acidotic (PaCO2 > 6 kPa, H+ > 45 (pH < 7,35)), atunci trebuie începută VNI (p. 193). Utilizarea acestuia este asociată cu cerințe reduse pentru ventilație mecanică și mortalitate redusă (Caseta 19.35). Nu este util la pacienții care nu își pot proteja căile respiratorii. Ventilația

mecanică poate fi luată în considerare la cei cu o cauză reversibilă de deteriorare (de exemplu pneumonie) sau dacă nu există antecedente de insuficiență respiratorie.

Exacerbările pot fi însoțite de dezvoltarea edemului periferic care răspunde de obicei la diuretice. A existat o vogă pentru utilizarea perfuziilor intravenoase de aminofilină, dar dovezile privind beneficiul sunt limitate și există un risc asociat de a induce aritmii și interacțiuni medicamentoase. Utilizarea stimulentului respirator doxapram a fost în mare măsură înlocuită de dezvoltarea NIV, dar poate fi utilă pentru o perioadă limitată la pacienții selectați cu o frecvență respiratorie scăzută.

Externarea din spital poate fi planificată odată ce pacienții sunt stabili clinic cu medicația de întreținere obișnuită. Furnizarea unei echipe „spital la domiciliu" condusă de asistente medicale care oferă împrumut pe termen scurt pentru nebulizator îmbunătățește ratele de externare și sprijin suplimentar pentru pacient.

EBM 19'35 Ventilatie non-invaziva in BPOC

exacerbări

„Ventilația non-invazivă este sigură și eficientă la pacienții cu o exacerbare acută a BPOC complicată de acidoză respiratorie ușoară până la moderată și ar trebui luată în considerare la începutul cursului insuficienței respiratorii pentru a reduce nevoia de intubare endotraheală, eșecul tratamentului și mortalitatea."

Lim WJ, și colab. Ventilație neinvazivă cu presiune pozitivă pentru tratamentul insuficienței respiratorii cauzate de exacerbări ale bolii pulmonare obstructive cronice. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2004, numărul 3. Art. nu. CD004104.

Bronșiectazie

Cauzele bronșiectaziei

Congenital

Fibroza chistica

Sindroame de disfuncție ciliară

Dischinezia ciliară primară (sindromul cililor imobili) Sindromul Kartagener (sinuzita și transpunerea viscerelor)

Hipogamaglobulinemie primară (p. 881)

Dobândit: copii

Pneumonie (care complică tusea convulsivă sau rujeola)

TBC primar

Corp străin inhalat

Dobândit: adulți

Pneumonie supurativă

TBC pulmonar

Aspergiloza bronhopulmonară alergică care complică astmul (p. 697)

Tumori bronșice

Etiologie și patologie

Bronșiectazia poate rezulta dintr-un defect congenital care afectează transportul ionic al căilor respiratorii sau funcția ciliară, cum ar fi fibroza chistică (vezi mai jos), sau poate fi dobândită ca urmare a deteriorării căilor respiratorii de către o infecție distructivă, toxină inhalată sau corp străin. Rezultatul este inflamația cronică și infecția căilor respiratorii. Caseta 19.36 prezintă cauzele comune, dintre care tuberculoza este cea mai frecventă la nivel mondial.

Bronșiectazii localizate pot apărea din cauza acumulării de puroi dincolo de o leziune bronșică obstructivă, cum ar fi ganglionii limfatici hilari tuberculoși măriți, o tumoare bronșică sau un corp străin inhalat (de exemplu, o arahide aspirată).

Cavitățile bronșiectatice pot fi căptușite cu țesut de granulație, epiteliu scuamos sau epiteliu ciliat normal. Pot exista, de asemenea, modificări inflamatorii în straturile mai profunde ale peretelui bronșic și hipertrofia arterelor bronșice. Modificările inflamatorii și fibrotice cronice se găsesc de obicei în țesutul pulmonar din jur, ducând la distrugerea progresivă a arhitecturii pulmonare normale în cazurile avansate.

Caracteristici clinice

Simptomele sunt prezentate în Caseta 19.37.

Semnele fizice în piept pot fi unilaterale sau bilaterale. Dacă căile respiratorii bronșiectatice nu conțin secreții și nu există colaps lobar asociat, nu există semne fizice anormale. Când există cantități mari de spută în spațiile bronșiectatice, se pot auzi numeroase trosnituri grosiere peste zonele afectate. Colapsul cu secrețiile reținute care blochează o bronhie proximală poate duce la zgomote respiratorii diminuate la nivel local, în timp ce boala avansată poate provoca cicatrici și respirația bronșică supraiacentă. Hemoptizia acută este o complicație importantă a bronșiectaziei; managementul este descris la pagina 659.

Investigatii

Pe lângă agenții patogeni respiratori obișnuiți, cultura spută poate dezvălui Pseudomonas aeruginosa, ciuperci precum Aspergillus și diverse micobacterii. Culturi frecvente

Tuse: cronică, zilnică, persistentă

Sputa: copioasă, continuu purulentă

Durere pleuritică: când infecția se extinde pentru a implica pleura sau cu colaps segmentar din cauza secrețiilor reținute

Hemoptizie:

Dâre de sânge comune, volume mai mari cu exacerbări ale infecției

Uneori apare hemoptizie masivă care necesită embolizare a arterei bronșice

Exacerbare infecțioasă: creșterea volumului sputei cu febră, stare de rău, anorexie

Halitoza: insoteste frecvent sputa purulenta

Debilitate generală: dificultăți de menținere a greutății, anorexie, respirație prin efort

Fig. 19.30 CT al bronșiectaziei. Dilatație extinsă a bronhiilor, cu pereți îngroșați (săgeți) în ambii lobi inferiori.

sunt necesare pentru a asigura tratamentul adecvat al organismelor rezistente.

Bronșiectazia, cu excepția cazului în care este foarte grosolană, nu este de obicei evidentă la o radiografie toracică. În boala avansată, pereții căilor respiratorii îngroșate, spațiile bronșiectatice chistice și zonele asociate de consolidare sau colaps pneumonic pot fi vizibile. CT este mult mai sensibil și arată căile respiratorii îngroșate, dilatate (Fig. 19.30).

Un test de screening poate fi efectuat la pacienții suspectați de a avea un sindrom de disfuncție ciliară prin măsurarea timpului necesar pentru ca un mic pelet de zaharină plasat în camera anterioară a nasului să ajungă în faringe, moment în care pacientul îl poate gusta. Acest timp nu trebuie să depășească 20 de minute, dar este mult prelungit la pacienții cu disfuncție ciliară. Frecvența bătăilor ciliare poate fi, de asemenea, evaluată din biopsiile prelevate din nas. Anomaliile structurale ale cililor pot fi detectate prin microscopie electronică.

management

La pacienții cu obstrucție a fluxului de aer, trebuie utilizate bronhodilatatoare și corticosteroizi inhalatori pentru a crește permeabilitatea căilor respiratorii.

Fizioterapie

Pacienților ar trebui să li se arate cum să efectueze fizioterapie zilnică regulată pentru a ajuta la drenarea excesului de secreții bronșice. Executat eficient, acesta este de mare valoare atât în reducerea cantității de tuse și spută, cât și în prevenirea episoadelor recurente de infecție bronhopulmonară. Pacienții trebuie să se așeze într-o poziție în care lobul de drenat este cel mai sus. Respirația profundă urmată de manevre de expirație forțată (tehnica „ciclului activ al respirației") ajută la deplasarea secrețiilor din bronhiile dilatate spre trahee, de care pot fi curățate prin tuse puternică. Dispozitivele care măresc presiunea căilor respiratorii fie într-o cantitate constantă (mască cu presiune expirativă pozitivă) fie într-o manieră oscilativă (supapă flutter), ajută la eliminarea sputei la unii pacienți și ar trebui încercate o varietate de tehnici pentru a găsi cea care se potrivește individului. Durata și frecvența optimă a fizioterapiei depind de cantitatea de spută, dar 5-10 minute de două ori pe zi este un minim pentru majoritatea pacienților.

Terapia cu antibiotice

Pentru majoritatea pacienților cu bronșiectazie, antibioticele adecvate sunt aceleași cu cele utilizate în BPOC (p. 678), dar sunt necesare doze mai mari și cursuri mai lungi, iar rezolvarea simptomelor este adesea incompletă. Când apare infecția secundară cu stafilococi și bacili Gram negativi, în special speciile Pseudomonas, terapia cu antibiotice devine mai dificilă și ar trebui ghidată de sensibilitățile microbiologice. Pentru Pseudomonas, poate fi necesară ciprofloxacină orală (500-750 mg de două ori pe zi) sau ceftazidimă prin injecție intravenoasă sau perfuzie (1-2 g de 3 ori pe zi). Hemoptizia în bronșiectazie răspunde adesea la tratamentul infecției de bază, deși, în cazuri severe, poate fi necesară embolizarea percutanată a circulației bronșice de către un radiolog intervențional.

Tratament chirurgical

Excizia zonelor bronșiectatice este indicată doar într-o mică proporție de cazuri. Aceștia sunt de obicei pacienți la care bronșiectazia este limitată la un singur lob sau segment pe CT. Din nefericire, mulți dintre pacienții la care tratamentul medical se dovedește eșuat sunt, de asemenea, nepotriviți pentru intervenție chirurgicală, fie din cauza bronșiectaziei bilaterale extinse, fie din cauza obstrucției severe a fluxului de aer coexistent. În formele progresive de bronșiectazie, rezecția zonelor distruse ale plămânilor care acționează ca un rezervor de infecție ar trebui luată în considerare doar ca ultimă soluție.

Prognoză

Boala este progresivă atunci când este asociată cu disfuncție ciliară și fibroză chistică și în cele din urmă provoacă insuficiență respiratorie. La alti pacienti, prognosticul poate fi

relativ bun daca kinetoterapie este efectuata cu regularitate si antibioticele sunt folosite agresiv.

Prevenirea

Deoarece bronșiectazia debutează în mod obișnuit în copilărie după rujeolă, tuse convulsivă sau o infecție tuberculoasă primară, profilaxia adecvată și tratamentul acestor afecțiuni sunt esențiale. Recunoașterea precoce și tratamentul obstrucției bronșice sunt, de asemenea, importante.

Fibroza chistica

Genetică, patogeneză și epidemiologie

Fibroza chistică (FC) este cea mai frecventă boală genetică fatală la caucazieni, cu moștenire autosomal recesivă, o rată a purtătorilor de 1 din 25 și o incidență de aproximativ 1 din 2500 de născuți vii (pp. 48 și 53). CF este rezultatul mutațiilor care afectează o genă de pe brațul lung al cromozomului 7, care codifică un canal de clorură cunoscut sub numele de regulator de conductanță transmembranară a fibrozei chistice (CFTR); aceasta influențează mișcarea sării și apei prin membranele celulelor epiteliale. Cea mai frecventă mutație CFTR la populațiile nord-europene și americane este AF508, dar acum au fost identificate peste o mie de mutații ale acestei gene. Defectul genetic determină creșterea conținutului de sodiu și clor în transpirație și creșterea resorbției de sodiu și apă din epiteliul respirator (Fig. 19.31). Se crede că deshidratarea relativă a epiteliului căilor respiratorii predispune la infecția bacteriană cronică și la disfuncția ciliară, ducând la bronșiectazie. Defectul genei cauzează, de asemenea, tulburări în epiteliul intestinal, pancreas, ficat și tractul reproducător (vezi mai jos).

În anii 1960, puțini pacienți cu FC supraviețuiau copilăriei, totuși, cu un tratament agresiv al infecției căilor respiratorii și suport nutrițional, speranța de viață s-a îmbunătățit dramatic, astfel încât acum există mai mulți adulți decât copii cu FC în multe țări dezvoltate. Până de curând, diagnosticul era cel mai frecvent făcut din tabloul clinic (obstrucție intestinală, insuficiență de a prospera, steatoree și/sau simptome toracice la un copil mic), susținut de testarea electroliților transpirați și genotiparea. Cu toate acestea, pacienții cu fenotipuri neobișnuite au fost omisi în mod obișnuit, iar diagnosticul târziu a condus la rezultate mai slabe. Screeningul neonatal pentru FC folosind tripsina imunoreactivă și testarea genetică a probelor de sânge nou-născutului este acum de rutină în Marea Britanie și ar trebui să reducă diagnosticul întârziat și să îmbunătățească rezultatele. Screeningul prenatal prin amniocenteză poate fi oferit celor despre care se știe că prezintă un risc ridicat.

Caracteristici clinice

Plămânii sunt macroscopic normali la naștere, dar inflamația și infecțiile bronhiolare duc de obicei la bronșiectazie în copilărie. În această etapă, plămânii sunt cel mai frecvent infectați cu Staphylococcus aureus; cu toate acestea, la vârsta adultă, mulți pacienți devin colonizaţi cu Pseudomonas aeruginosa. Exacerbările recurente ale bronșiectaziei, inițial în lobii superiori, dar ulterior în ambii plămâni, provoacă leziuni pulmonare progresive, ducând în cele din urmă la deces din cauza insuficienței respiratorii. Alte manifestări clinice sunt prezentate în Caseta 19.38. Majoritatea bărbaților cu FC sunt infertili din cauza eșecului dezvoltării canalului deferent, dar spermatozoizii microchirurgical

19.38 Complicațiile fibrozei chistice

Respirator

management

Tratamentul bolii pulmonare cu FC

Managementul bolii pulmonare cu FC este cel al bronșiectaziei severe. Toți pacienții cu FC care produc sputa trebuie să efectueze fizioterapie toracică în mod regulat și mai frecvent în timpul exacerbărilor. În timp ce infecțiile cu stafilococ. aureus poate fi deseori gestionat cu antibiotice orale, tratamentul intravenos (frecvent autoadministrat la domiciliu printr-un port vascular subcutanat implantat) este de obicei necesar pentru infectiile cu Pseudomonas. Terapia regulată cu antibiotice prin nebulizare (colistină sau tobramicină) este utilizată între exacerbări în încercarea de a suprima infecția cronică cu Pseudomonas.

Din păcate, bronhiile multor pacienți cu FC devin în cele din urmă colonizate cu agenți patogeni care sunt rezistenți la majoritatea antibioticelor. Tulpinile rezistente de P. aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia și Burkholderia cepacia sunt principalii vinovați și pot necesita tratament prelungit cu combinații neobișnuite de antibiotice. Aspergillus și micobacteriile non-tuberculoase sunt, de asemenea, frecvent întâlnite în sputa pacienților cu FC, dar, în cele mai multe cazuri, acestea se comportă ca „colonizatori" benini ai căilor respiratorii bronșiectatice și nu necesită terapie specifică. Unii pacienți au astm coexistent, care este tratat cu bronhodilatatoare inhalatorii și corticosteroizi; Aspergiloza bronhopulmonară alergică (p. 697) apare și ocazional în FC.

S-a demonstrat că patru tratamente de întreținere cauzează creșteri modeste ale funcției pulmonare și/sau reduc frecvența exacerbărilor toracice la pacienții cu FC (Caseta 19.39). Răspunsurile individuale sunt variabile și ar trebui monitorizate cu atenție pentru a evita împovărarea pacienților cu tratamente care se dovedesc ineficiente.

Pentru boala pulmonară FC avansată, oxigenul la domiciliu și VNI pot fi necesare pentru a trata insuficiența respiratorie. În cele din urmă, transplantul pulmonar poate produce îmbunătățiri dramatice, dar este limitat de disponibilitatea organelor donatoare.

Tratamentul manifestărilor non-respiratorii ale FC Există o legătură clară între o alimentație bună și prognostic în FC. Malabsorbția datorată insuficienței pancreatice exocrine este tratată cu enzime pancreatice orale și suplimente de vitamine. Calorii crescute

19.39 Tratamente care reduc exacerbările toracice și/sau îmbunătățesc funcția pulmonară în fibroza chistică

ț || 19.40 Fibroza chistică în adolescență

Probleme pentru pacient:

Trecerea la centrul de CF pentru adulți - pierderea echipei pediatrice de încredere Sentimente de a fi diferit de colegii din cauza bolilor cronice

Tratamente solicitante care intră în conflict cu viața socială și școlară

Presiunea de a-și asuma responsabilitatea pentru auto-îngrijire Probleme legate de relație/fertilitate

Probleme pentru părinții pacientului:

Pierderea controlului asupra tratamentului pacientului - senzație de excludere

Pierderea echipei pediatrice de încredere

Necesitatea de a dezvolta încredere în echipa de adulți

Sentimente de neputință atunci când adolescentul se răzvrătește sau nu va urma tratament

Probleme pentru echipa CF:

Reticența sau refuzul pacientului de a se angaja în tranziție Gestionarea deteriorării din cauza neaderării Motivarea adolescenților pentru auto-îngrijire

Asigurarea unui mediu de îngrijire a sănătății favorabil adolescenților

cerințele pacienților cu FC sunt îndeplinite prin hrănire suplimentară, inclusiv hrănire nazogastrică sau cu sondă de gastrostomie, dacă este necesar. Diabetul se dezvoltă în cele din urmă la peste 25% dintre pacienți și necesită adesea terapie cu insulină. Osteoporoza secundară malabsorbției și bolii cronice trebuie căutată și tratată.

Terapii noi pentru fibroza chistică

Sunt dezvoltate molecule mici concepute pentru a corecta funcția anumitor defecte CFTR, iar una (ivacaftor) oferă beneficii clinice semnificative la pacienții cu mutația G551D. Terapia genică somatică pentru FC este, de asemenea, în curs de dezvoltare. Copiile normale fabricate ale genei CF sunt „ambalate” în lipozomi sau vectori virali și administrate căilor

respiratorii prin inhalare de aerosoli. Sunt în curs de desfășurare studii, dar sunt necesare metode mai eficiente de livrare a genelor pentru a face acest lucru practic.

INFECȚII ALE APARATULUI RESPIRATOR

Infecțiile căilor respiratorii superioare și inferioare sunt o cauză majoră de morbiditate și mortalitate, în special la pacienții la vârste extreme și la cei cu boală pulmonară preexistentă sau supresie imunitară.

Infecția căilor respiratorii superioare

Infecțiile căilor respiratorii superioare (IRT), precum coriza (răceala), faringita acută și traheobronșita acută, sunt cele mai frecvente dintre toate bolile transmisibile și reprezintă cea mai frecventă cauză a absenteismului de scurtă durată de la locul de muncă și de la școală. Marea majoritate sunt cauzate de viruși (p. 328) și, la adulți, sunt de obicei de scurtă durată și rareori grave.

Coriza acută este cea mai frecventă URTI și este de obicei rezultatul infecției cu rinovirus. Pe lângă starea generală de rău, coriza acută provoacă de obicei scurgeri nazale, strănut și tuse. Implicarea faringelui are ca rezultat o durere în gât, cea a laringelui o voce răgușită sau pierdută.

Dacă se complică cu o traheită sau bronșită, apar senzație de apăsare în piept și respirație șuierătoare tipice astmului. Investigațiile specifice sunt rareori justificate și tratamentul cu simple analgezice, antipiretice și decongestionante este tot ceea ce este necesar. Simptomele se rezolvă de obicei rapid, dar dacă URTI repetate „se duc la piept”, ar trebui luat în considerare un diagnostic mai formal de astm. O varietate de virusuri care provoacă URTI pot, de asemenea, să declanșeze exacerbări ale astmului sau BPOC și să agraveze alte boli pulmonare.

Bordetella pertussis, cauza tusei convulsive, este o sursă importantă de URTI. Este foarte contagioasă și este notificată în Marea Britanie. Vaccinarea conferă protecție și este de obicei oferită în copilărie, dar eficacitatea sa scade în viața adultă și infecția se răspândește ușor. Adulții se confruntă de obicei cu o boală ușoară similară cu coriza acută, dar unii indivizi dezvoltă paroxisme de tuse care pot persista săptămâni sau luni, câștigând tusea convulsivă denumirea de „tusea de 100 de zile”. Diagnosticul poate fi confirmat prin cultură bacteriană, reacție în lanț a polimerazei (PCR) dintr-un tampon nazofaringian sau test serologic. Dacă boala este recunoscută la începutul cursului clinic, antibioticele macrolide pot ameliora evoluția.

Rinosinuzita cauzează de obicei o combinație de congestie nazală, blocaj sau secreții și poate fi însoțită de durere/presiune facială sau pierderea mirosului. Examenul confirmă de obicei mucoasa nazală umflată eritematoasă, iar puroiul poate fi evident. Trebuie căutați polipii nazali și excluse infecția dentară. Tratamentul cu corticosteroizi topici, decongestionante nazale și dușuri nazale regulate sunt de obicei suficiente și, deși infecția bacteriană este adesea prezentă, antibioticele sunt indicate doar dacă simptomele persistă mai mult de 5 zile. Simptomele persistente sau episoadele recurente ar trebui să determine trimiterea la un specialist în urechi, nas și gât.

Gripa este discutată la pagina 319.

Pneumonie

Pneumonie comunitară

Cifrele din Marea Britanie sugerează că aproximativ 5-11/1000 de adulți suferă de pneumonie dobândită în comunitate (CAP) în fiecare an, reprezentând aproximativ 5-12% din toate infecțiile tractului respirator inferior. Ea afectează toate grupele de vârstă, dar este deosebit de comună la extremele de vârstă; la nivel mondial, CAP continuă să omoare mai mulți copii decât orice altă boală, iar tendința sa de a ușura trecerea persoanelor fragile și în vârstă a dus la pneumonia să fie cunoscută drept „prietenul bătrânului".

Majoritatea cazurilor sunt răspândite prin infecția cu picături și, deși CAP poate apărea la indivizi anterior sănătoși, mai mulți factori pot afecta eficacitatea apărării locale și predispun la CAP (Caseta 19.41). Streptococcus pneumoniae (Fig. 19.32) rămâne cel mai frecvent agent infectant. Probabilitatea ca alte organisme să fie implicate depinde de vârsta pacientului și de contextul clinic. Infecțiile virale sunt cauze importante ale PAC la copii, iar contribuția lor la PAC la adulți este din ce în ce mai recunoscută (caseta 19.42).

O „cea mai bună presupunere" cu privire la organismul probabil poate fi făcută din contextul în care se dezvoltă pneumonia, dar nu din tabloul clinic și radiologic, care nu diferă suficient de la un organism la altul; prin urmare, termenul „pneumonie atipică" a fost abandonat. Mycoplasma pneumoniae este mai frecventă la tineri și rară la vârstnici, în timp ce Haemophilus influenzae este mai frecventă la vârstnici, în special atunci când este prezentă boala pulmonară de bază. Legionella pneumophila apare în focarele locale centrate pe turnuri de răcire contaminate din hoteluri, spitale și alte clădiri industriale. Staphylococcus aureus este mai frecvent în urma unui episod de gripă. Călătoriile în străinătate ridică posibilitatea unor infecții care altfel ar putea fi neobișnuite în Marea Britanie: de exemplu, Burkholderia pseudomallei din Asia de Sud-Est. Călătoriile facilitează, de asemenea, răspândirea unor boli precum acute severe

19.42 Organisme care cauzează pneumonie comunitară

sindromul respirator (SARS), cauzat de o formă de coronavirus apărută în provincia Guangdong din China, dar care s-a răspândit rapid prin Hong Kong și Vietnam, și apoi în întreaga lume. Anumite ocupații pot fi asociate cu expunerea la anumite bacterii (p. 715).

Caracteristici clinice

Pneumonia, în special pneumonia lobară, se prezintă de obicei ca o boală acută. Predomină trăsături sistemice precum febră, frisoane, frisoane și stare de rău și poate fi prezent delirul. Pofta de mâncare este invariabil pierdută și cefaleea este frecvent raportată.

Simptomele pulmonare includ tusea, care la început este în mod caracteristic scurtă, dureroasă și uscată, dar ulterior însoțită de expectorația sputei mucopurulente. Sputa de culoare rugină poate fi observată la pacienții cu Strep. pneumoniae, iar ocazional individul poate raporta hemoptizie. Durerea toracică pleuritică poate fi o trăsătură de prezentare și, uneori, poate fi referită la umăr sau peretele abdominal anterior. Sensibilitatea abdomenului superior este uneori evidentă la pacienții cu pneumonie a lobului inferior sau dacă există hepatită asociată. Prezentări mai puțin tipice pot fi observate la cei foarte tineri și la vârstnici.

La examinare, ritmul respirator și pulsul pot fi crescute și tensiunea arterială scăzută, în timp ce o evaluare a stării mentale poate dezvălui un delir. Aceștia sunt indicatori importanți ai severității bolii (Fig. 19.33). Nu toți pacienții sunt pirexiali, dar acesta este un indiciu de diagnostic util dacă este prezent. Saturația de oxigen în aer poate fi scăzută, iar pacientul este cianozat și stresat.

Semnele toracice (p. 645) variază, în funcție de faza răspunsului inflamator. Când este consolidat, plămânul este în mod obișnuit plictisitor la percuție și, pe măsură ce conducerea sunetului este îmbunătățită, auscultația dezvăluie respirația bronșică și pectorilocva șoaptă; se aud trosnituri peste tot. Cu toate acestea, la mulți pacienți, semnele sunt mai subtile doar cu intrarea redusă a aerului, dar trosniturile sunt de obicei prezente.

O evaluare a nutriției este importantă, deoarece, dacă este slabă, răspunsul la tratament va fi afectat, în special la vârstnici. Ocazional, din examinarea clinică pot fi extrase concluzii cu privire la organismul probabil. De exemplu, prezența herpesului labial poate indica o infecție streptococică, la fel ca și descoperirea sputei „ruginite”. Prezența unei igiene dentare deficitare ar trebui să determine luarea în considerare a Klebsiella sau Actinomyces israelii. Diagnosticul diferențial al pneumoniei este prezentat în Caseta 19.43.

Infarctul pulmonar

TBC pulmonar/pleural

Edem pulmonar (poate fi unilateral)

Eozinofilie pulmonară (p. 713)

Malignitate: carcinom cu celule bronhoalveolare

Tulburări rare: pneumonie organizatoare criptogenă/ bronșiolită obliterantă pneumonie organizatorică (COP/BOOP) (p. 708)

Investigaţii în CAP

Sânge

Hemoleucograma completă

Număr de celule albe foarte mare (> 20 x 109/L) sau scăzut (< 4 x 109/L): marker de severitate

Leucocitoză neutrofilă > 15 x 109/L: sugerează etiologie bacteriană

Anemie hemolitică: complicație ocazională a Mycoplasma

Uree și electroliți

Uree > 7 mmol/L (~20 mg/dL): marker de severitate

Hiponatremie: marker de severitate

Testele funcției hepatice

Anormal dacă pneumonia bazală inflamează ficatul

Hipoalbuminemie: marker de severitate

Viteza de sedimentare a eritrocitelor/proteina C reactivă

Nespecific crescut

Hemocultura

Bacteremia: marker de severitate

Serologie

Titluri acute și convalescente pentru Mycoplasma, Chlamydia, Legionella și infecții virale

Aglutinine reci

Pozitiv la 50% dintre pacienții cu Mycoplasma

Gaze din sângele arterial

Măsurați când SaO2 < 93% sau când caracteristicile clinice severe pentru a evalua insuficiența ventilatorie sau acidoza

Spută

Probele de spută

Colorație Gram (vezi Fig. 19.32), testarea culturii și sensibilității antimicrobiene

Tampon orofaringe

PCR pentru Mycoplasma pneumoniae și alți agenți patogeni atipici

Urină

Antigen pneumococic și/sau Legionella

Radiografia toracică

Pneumonie lobară

Opacificarea neregulată evoluează spre consolidarea omogenă a lobului afectat

Poate fi prezentă bronhograma cu aer (bronhiile umplute cu aer par clare față de țesutul pulmonar consolidat) (vezi Fig. 19.34)

Bronhopneumonie

De obicei, umbrire neregulată și segmentată

Complicații

Revărsat parapneumonic, abces intrapulmonar sau empiem

Stafilococ. aureus

Sugerat de umbrire multilobară, cavitație, pneumatocele și abcese

Lichidul pleural

Aspirați și cultivați întotdeauna atunci când sunt prezente în cantități mai mult decât banale, de preferință cu ghidaj ecografic

Investigatii

Scopurile investigației (caseta 19.44) sunt de a confirma diagnosticul și de a exclude alte afecțiuni, de a evalua severitatea și de a identifica dezvoltarea complicațiilor. Rezultatele

tipice ale radiografiei toracice într-o pneumonie lobară sunt prezentate în Figura 19.34. În timp ce multe cazuri de ușoară la

CAP moderată poate fi gestionată cu succes fără identificarea organismului, o serie de teste microbiologice ar trebui efectuate la pacienții cu CAP severă.

management

Cele mai importante aspecte ale managementului sunt oxigenarea, echilibrul fluidelor și terapia cu antibiotice. În cazul unei boli severe sau prelungite, poate fi necesar suport nutrițional.

Oxigen

Oxigenul trebuie administrat tuturor pacienților cu tahipnee, hipoxemie, hipotensiune arterială sau acidoză, cu scopul de a menține PaO2 la sau peste 8 kPa (60 mmHg) sau SaO2 la sau peste 92%. Concentrații mari (35% sau mai mult), de preferință umidificate, trebuie utilizate la toți pacienții care nu prezintă hipercapnie asociată cu BPOC. Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) ar trebui luată în considerare la cei care rămân hipoxici în ciuda acestui fapt, iar acești pacienți ar trebui gestionați într-un mediu de dependență ridicată sau de terapie intensivă, unde ventilația mecanică poate fi rapidă.

Scorul CURB de 4-5, nereușind să răspundă rapid la managementul inițial

Hipoxie persistentă (PaO2 < 8 kPa (60 mmHg)), în ciuda concentrațiilor mari de oxigen

Hipercapnie progresivă

Acidoza severa

Socul circulator

Nivel de conștient redus

Complicațiile pneumoniei

Revărsat parapneumonic – frecvent

Empyema (pag. 662)

Retenția sputei provoacă colaps lobar

Tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară

Pneumotorax, în special cu stafilococ. aureus

Pneumonie supurativă/abces pulmonar

SDRA, insuficiență renală, insuficiență multi-organică (p. 192)

Formarea abcesului ectopic (Staph. aureus)

Hepatită, pericardită, miocardită, meningoencefalită

Pirexie datorată hipersensibilității la medicamente

angajat. Indicațiile pentru trimiterea către unitatea de terapie intensivă (UIT) sunt rezumate în Caseta 19.45.

Fluide intravenoase

Acestea trebuie luate în considerare la pacienții cu boli severe, la pacienții în vârstă și la cei care vărsă. În caz contrar, ar trebui încurajat un aport oral adecvat de lichide. Sprijinul inotrop poate fi necesar la pacienții cu șoc (p. 190).

Antibiotice

Administrarea promptă a antibioticelor îmbunătățește rezultatul. Alegerea inițială a antibioticului este ghidată de contextul clinic, evaluarea severității, cunoștințele locale despre modelele de rezistență la antibiotice și orice informații epidemiologice disponibile. Regimurile actuale sunt detaliate în Caseta 19.46. La majoritatea pacienților cu pneumonie necomplicată, un curs de 7 zile este adecvat, deși tratamentul este de obicei necesar mai mult timp la cei cu Legionella, pneumonie stafilococică sau Klebsiella. Antibioticele orale sunt de obicei adecvate, cu excepția cazului în care pacientul are o boală severă, tulburări de conștiență, pierderea reflexului de deglutiție sau motive funcționale sau anatomice de malabsorbție.

Este important să se atenueze durerile pleurale, deoarece aceasta poate împiedica pacientul să respire normal și să tusească eficient. Pentru majoritatea, analgezie simplă cu

Tratament cu antibiotice pentru CAP

CAP necomplicat

• Amoxicilină 500 mg de 3 ori pe zi pe cale orală

Dacă pacientul este alergic la penicilină

• Claritromicină 500 mg de două ori pe zi pe cale orală sau eritromicină

500 mg de 4 ori pe zi pe cale orală

Dacă Staphylococcus este cultivat sau suspectat

Flucloxacilină 1-2 g de 4 ori pe zi IV plus

Claritromicină 500 mg de două ori pe zi IV

Dacă se suspectează Mycoplasma sau Legionella

Claritromicină 500 mg de două ori pe zi pe cale orală sau IV sau

Eritromicină 500 mg de 4 ori pe zi oral IV plus

Rifampicină 600 mg de două ori pe zi IV în cazuri severe

CAP severă

Claritromicină 500 mg de două ori pe zi IV sau eritromicină

500 mg de 4 ori pe zi IV plus

Co-amoxiclav 1,2 g de 3 ori pe zi IV sau Ceftriaxonă 1-2 g pe zi IV sau Cefuroximă 1,5 g de 3 ori pe zi IV sau

Amoxicilină 1 g de 4 ori pe zi IV plus flucloxacilină 2 g de 4 ori pe zi IV paracetamol, co-codamol sau AINS este suficient. La unii pacienți, pot fi necesare opiacee, dar acestea trebuie utilizate cu precauție extremă la pacienții cu funcție respiratorie deficitară, deoarece pot suprima ventilația. Kinetoterapie nu este de obicei indicată la pacienții cu CAP, dar poate ajuta expectorația la cei care suprimă tusea din cauza durerii pleurale.

Majoritatea pacienților răspund prompt la terapia cu antibiotice. Cu toate acestea, febra poate persista câteva zile, iar radiografia toracică durează adesea câteva săptămâni sau chiar luni pentru a se rezolva, mai ales la bătrânețe. Recuperarea întârziată sugerează fie că a apărut o complicație (caseta 19.47), că diagnosticul este incorect (vezi caseta 19.43) sau, alternativ, că pneumonia poate fi secundară unei obstrucții bronșice proximale sau unei aspirații recurente. Rata mortalității adulților cu pneumonie non-severă este foarte scăzută (< 1%); Ratele de deces în spitale sunt de obicei între 5 și 10%, dar pot ajunge până la 50% în cazul bolilor severe.

Descarcare și urmărire

Decizia de a externare a pacienților depinde de circumstanțele lor acasă și de probabilitatea complicațiilor. O radiografie toracică nu trebuie repetată înainte de externare la cei care fac o recuperare clinică satisfăcătoare. Revizuirea clinică trebuie aranjată în aproximativ 6 săptămâni mai târziu și trebuie efectuată o radiografie toracică dacă există simptome persistente, semne fizice sau motive pentru a suspecta o malignitate subiacentă.

Prevenirea

Fumătorii actuali trebuie sfătuiți să se oprească. Vaccinarea antigripală și pneumococică trebuie luată în considerare la pacienții selectați (p. 148). Datorită modului de răspândire, Legionella pneumophila are implicații importante asupra sănătății publice și, de obicei, necesită notificare către autoritatea sanitară corespunzătoare. În țările în curs de dezvoltare, combaterea malnutriției și a poluării aerului din interior și încurajarea imunizării împotriva rujeolei, pertussis și Haemophilus influenzae tip b sunt deosebit de importante la copii.

Pneumonie dobândită în spital

Pneumonia dobândită în spital sau nosocomială este un nou episod de pneumonie care apare la cel puțin 2 zile de la internarea în spital. Este a doua cea mai frecventă infecție dobândită în spital (IAA) și principala cauză de deces asociată cu IHA. Bătrânii sunt deosebit de expuși, alături de pacienții din secțiile de terapie intensivă, mai ales atunci când sunt ventilați mecanic; în acest din urmă caz,

Factori care predispun la pneumonie dobândită în spital

Reducerea apărării gazdei împotriva bacteriilor

Apărare imunitară redusă (de exemplu, tratament cu corticosteroizi, diabet, afecțiuni maligne)

Reflex de tuse redus (de exemplu, postoperator)

Clearance-ul mucociliar dezordonat (de exemplu, agenți anestezici)

Paralizia bulbară sau a corzilor vocale

Aspirația secrețiilor nazofaringiene sau gastrice

Imobilitate sau nivel redus de conștient

Vărsături, disfagie (AVC NB), acalazie sau reflux sever

Intubația nazogastrică

Bacteriile introduse în tractul respirator inferior

Intubație/traheostomie endotraheală

Ventilatoare/nebulizatoare/bronhoscoape infectate

Infecție dentară sau sinusală

Bacteremia

Sepsis abdominal

Infecția cu canulă IV

Embolii infectați

Risc crescut de și de infecții respiratorii: din cauza răspunsurilor imune reduse, a volumelor de închidere crescute, a forței și a rezistenței musculare respiratorii reduse, a stratului de mucus alterat, a stării nutriționale proaste și a prevalenței crescute a bolilor pulmonare cronice.

Factori predispozanți: alte afecțiuni medicale pot predispune la infecții, de exemplu dificultățile de înghițire din cauza accidentului vascular cerebral cresc riscul de pneumonie de aspirație.

Prezentare atipică: pacienții mai în vârstă prezintă adesea confuzie, mai degrabă decât dificultăți de respirație sau tuse.

Mortalitatea: marea majoritate a deceselor cauzate de pneumonie în țările dezvoltate apar la persoanele în vârstă.

Gripa: are o rată de complicații, morbiditate și mortalitate mult mai mare. Vaccinarea reduce semnificativ morbiditatea și mortalitatea la bătrânețe, dar absorbția este slabă.

TBC: majoritatea cazurilor la bătrânețe reprezintă reactivarea bolii anterioare, adesea nerecunoscute și pot fi precipitate de terapia cu steroizi, diabet zaharat și factorii de mai sus. TBC miliar criptic este o prezentare alternativă ocazională. Persoanele în vârstă suferă mai frecvent efecte adverse de la chimioterapia antituberculoasă și necesită o monitorizare atentă.

este folosit termenul „pneumonie asociată cu ventilatorul" (VAP). Pneumonia asociată asistenței medicale (HCAP) este dezvoltarea pneumoniei la o persoană care a petrecut cel puțin 2 zile în spital în ultimele 90 de zile sau a frecventat o unitate de hemodializă, a primit antibiotice intravenoase sau a locuit într-un azil de bătrâni sau într-o altă unitate de îngrijire pe termen lung. Factorii care predispun la dezvoltarea pneumoniei la un pacient internat sunt enumerați în Caseta 19.48. Organismele implicate în HAP cu debut precoce (care apar în 4-5 zile de la internare) sunt similare cu cele implicate în CAP. HAP cu debut tardiv este asociat cu o gamă diferită de agenți patogeni față de CAP, cu mai multe bacterii Gram-negative (de exemplu, Escherichia, Pseudomonas, speciile Klebsiella și Acinetobacter baumannii), Staph. aureus (inclusiv tipul rezistent la meticilină (MRSA)) și anaerobii.

Caracteristici clinice și investigații

Diagnosticul trebuie luat în considerare la orice pacient internat sau ventilat care dezvoltă spută purulentă (sau secreții endotraheale), infiltrate radiologice noi, o creștere inexplicabilă a necesarului de oxigen, o temperatură centrală mai mare de 38,3°C și o

leucocitoză sau leucopenie. Cu toate acestea, caracteristicile clinice și semnele radiografice sunt variabile și nespecifice, ridicând un diagnostic diferențial larg care include tromboembolism venos, SDRA, edem pulmonar, hemoragie pulmonară și toxicitate medicamentoasă. Prin urmare, spre deosebire de CAP, confirmarea microbiologică ar trebui căutată ori de câte ori este posibil. Ca și în CAP, hemograma completă (FBC), ureea și electroliții (U&E), viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) și proteina C reactivă (CRP) și probele de gaze din sângele arterial trebuie trimise pentru analiză și efectuată o radiografie toracică, dar pot fi necesare alte investigații și imagistică pentru a exclude alte afecțiuni. Probele adecvate de spută pot fi dificil de obținut la pacienții vârstnici fragili și ar trebui luată în considerare fizioterapia pentru a ajuta expectorația. La pacienții care sunt ventilați mecanic, se pot obține probe de periuță protejate direcționate de bronhoscopie, lavaj bronhoalveolar (BAL) sau aspirate endotraheale.

management

Principiile managementului sunt similare cu cele pentru CAP, concentrându-se pe oxigenarea adecvată, echilibrul adecvat al fluidelor și antibiotice. Cu toate acestea, alegerea antibioticoterapiei empirice este considerabil mai dificilă, având în vedere diversitatea agenților patogeni și potențialul de rezistență la medicamente.

În HAP cu debut precoce, pacienții care nu au primit antibiotice anterior pot fi tratați cu co-amoxiclav sau cefuroximă. Dacă pacientul a primit un curs recent de antibiotice, atunci trebuie luate în considerare piperacilină/tazobactam sau o cefalosporină de generația a treia.

În HAP cu debut tardiv, alegerea antibioticelor trebuie să acopere bacteriile Gram-negative (vezi mai sus), Staph. aureus (inclusiv MRSA) și anaerobi. Acoperirea anti-pseudomonală poate fi asigurată de un carbapenem (meropenem) sau de o cefalosporină de generația a treia combinată cu un aminoglicozid. Acoperirea MRSA poate fi asigurată de glicopeptide, cum ar fi vancomicina sau linezolidul. A. baumannii este de obicei sensibil la carbapeneme, dar cazurile rezistente pot necesita administrarea prelungită de colistine nebulizate. Alegerea agenților este ghidată cel mai adecvat de cunoașterea tiparelor locale de microbiologie și rezistență la antibiotice. De obicei, se începe o acoperire largă, întrerupând antibioticele mai puțin adecvate pe măsură ce rezultatele culturii devin disponibile. În absența unor dovezi bune, durata terapiei cu antibiotice rămâne o chestiune de judecată clinică.

Fizioterapia este importantă pentru a ajuta expectorația la persoanele imobile și la vârstnici, iar suportul nutrițional este adesea necesar.

Prevenirea

În ciuda managementului adecvat, mortalitatea prin HAP este de aproximativ 30%, deci prevenirea este foarte importantă. O bună igienă este primordială, în special în ceea ce privește spălarea mâinilor și orice echipament utilizat. Riscul de aspirație trebuie redus la minimum, iar utilizarea profilaxiei ulcerului de stres cu inhibitori ai pompei de protoni

trebuie limitată, deoarece aceștia pot crește riscul de pneumonie asociată ventilatorului. Antisepticul oral (clorhexidină 2%) poate fi utilizat pentru decontaminarea căilor aeriene superioare, iar unele unități de terapie intensivă folosesc decontaminarea selectivă a tractului digestiv atunci când necesarul anticipat de ventilație va depăși 48 de ore.

Pneumonia supurativă, pneumonia de aspirație și abcesul pulmonar Aceste afecțiuni sunt considerate împreună, deoarece etiologia și caracteristicile lor clinice se suprapun. Pneumonia supurativă se caracterizează prin distrugerea parenchimului pulmonar prin procesul inflamator și, deși formarea microabcesului este o trăsătură histologică caracteristică, „abcesul pulmonar" este de obicei considerat ca referitor la leziuni în care există o colecție mare localizată de puroi sau o cavitate căptușită de țesut inflamator cronic, din care puroiul a scăpat într-o ruptură de bronchus.

Pneumonia supurativă și abcesul pulmonar se dezvoltă adesea după inhalarea de material septic în timpul operațiilor la nas, gură sau gât sub anestezie generală sau de vărsături în timpul anesteziei sau comei, mai ales dacă igiena orală este slabă. Factorii de risc suplimentari pentru pneumonia de aspirație includ paralizia bulbară sau a corzilor vocale, accidentul vascular cerebral, acalazia sau refluxul esofagian și alcoolismul. Aspirația tinde să se localizeze în zone dependente ale plămânului, cum ar fi segmentul apical al lobului inferior la un pacient în decubit dorsal. Pneumonia supurativă și abcesul pulmonar pot complica, de asemenea, obstrucția bronșică locală de la un neoplasm sau un corp străin.

Infecțiile se datorează de obicei unui amestec de anaerobi și aerobi în comun cu flora tipică întâlnită în cavitatea bucală și tractul respirator superior. Pot fi identificate izolate de Bacteroides melaninogenicus, Fusobacterium necrophorum, coci anaerobi sau micro-aerofili și Bacteroides fragilis. Atunci când pneumonia supurată sau un abces pulmonar apare într-un plămân anterior sănătos, cel mai probabil organismul infectant este Stafilococul. aureus sau Klebsiella pneumoniae.

Infecția bacteriană a unui infarct pulmonar sau a unui lob colaps poate produce, de asemenea, o pneumonie supurativă sau un abces pulmonar. Organismele izolate din spută includ Strep. pneumoniae, Staph. aureus, Strep. pyogenes, H. influenzae și, în unele cazuri, bacterii anaerobe. În multe cazuri, totuși, niciun agent patogen nu poate fi izolat, în special atunci când au fost administrate antibiotice.

Tulpinile de MRSA dobândite în comunitate (CA-MRSA) produc citotoxina Panton-Valentine leucocidină. Organismul este responsabil în principal de infecția cutanată supurată, dar poate fi asociat cu pneumonie necrozantă, severă, rapid progresivă.

Sindromul Lemierre este o cauză rară a abceselor pulmonare. Agentul cauzal obișnuit este anaerobul, F. necrophorum. Boala începe de obicei ca o durere în gât, gât umflat dureros, febră, rigoare, hemoptizie și dispnee, iar răspândirea în venele jugulare duce la tromboză și răspândirea metastatică a organismelor.

Consumatorii de droguri injectabile prezintă un risc deosebit de a dezvolta abces pulmonar hematogen, adesea în asociere cu endocardita care afectează valvele pulmonare și tricuspide.

19.50 Caracteristicile clinice ale pneumoniei supurative

Simptome

Tuse cu cantități mari de spută, uneori fetidă și pătată de sânge

Durerea pleurală frecventă

Expectorare bruscă a unor cantități mari de spută urât dacă abcesul se rupe într-o bronhie

Semne clinice

Pirexie remitentă ridicată

Supărare sistemică profundă

Clubul digital se poate dezvolta rapid (10-14 zile)

Consolidare la examenul toracic; semne de cavitație rar întâlnite

Frecarea pleurală frecventă

Deteriorarea rapidă a stării generale de sănătate, cu scădere accentuată în greutate dacă nu este tratată adecvat

O formă neinfecțioasă de pneumonie de aspirație - pneumonia lipidică exogenă - poate urma aspirația uleiurilor animale, vegetale sau minerale.

Caracteristicile clinice ale pneumoniei supurative sunt rezumate în Caseta 19.50.

Investigatii si management

Caracteristicile radiologice ale pneumoniei supurative includ opacitatea lobară omogenă sau segmentară, compatibilă cu consolidarea sau colapsul. Abcesele se caracterizează prin cavitație și nivelul lichidului. Ocazional, o bullă emfizematoasă preexistentă se infectează și apare ca o cavitate care conține un nivel de aer-fluid.

Pneumonia prin aspirație poate fi tratată cu co-amoxiclav intravenos 1,2 g de 3 ori pe zi. În cazul în care se suspectează o infecție bacteriană anaerobă (de exemplu, din fetorul sputei), trebuie adăugat metronidazol oral 400 mg de 3 ori pe zi. Pot fi necesare modificări suplimentare ale antibioticelor, în funcție de răspunsul clinic și de rezultatele microbiologice. CA-MRSA este de obicei susceptibil la o varietate de antibiotice orale non-Ș-lactamice, cum ar fi trimetoprim/sulfametoxazol, clindamicină, tetracicline și linezolid.

Poate fi luată în considerare și terapia parenterală cu vancomicină sau daptomicina. F. necrophorum este foarte susceptibil la antibioticele Ș-lactamice și la metronidazol, clindamicină și cefalosporine de generația a treia. Un tratament prelungit timp de 4-6 săptămâni poate fi necesar la unii pacienți cu abces pulmonar. Kinetoterapie este de mare valoare, mai ales când supurația este prezentă în lobii inferiori sau când s-a format o cavitate abcesală mare.

La majoritatea pacienților, există un răspuns bun la tratament și, deși fibroza reziduală și bronșiectazia sunt sechele frecvente, acestea rareori dau naștere la morbiditate gravă. Operația trebuie luată în considerare dacă nu apare nicio îmbunătățire, în ciuda terapiei medicale optime. Îndepărtarea sau tratamentul oricărei leziuni endobronșice obstructive este esențială.

Pneumonie la pacientul imunodeprimat

Pacienții imunocompromiși de medicamente sau boli (în special HIV, p. 400) prezintă un risc ridicat de infecție pulmonară. Majoritatea cazurilor sunt cauzate de aceiași agenți patogeni care provoacă pneumonia

indivizii neimunodeprimați, dar la pacienții cu imunosupresie mai profundă, organismele neobișnuite sau cele considerate în mod normal a fi de virulență scăzută sau nepatogene pot deveni agenți patogeni „oportuniști” (caseta 19.51). Prin urmare, trebuie luată în considerare posibilitatea bacteriilor Gram-negative, în special Pseudomonas aeruginosa, agenți virali, ciuperci, micobacterii și organisme mai puțin obișnuite, cum ar fi Nocardia asteroides. Infecția este adesea cauzată de mai mult de un organism.

Caracteristici clinice

Acestea includ de obicei febră, tuse și dificultăți de respirație, dar sunt influențate de gradul de imunosupresie; simptomele sunt mai puțin specifice la cei mai profund imunodeprimați. Viteza de debut tinde să fie mai puțin rapidă la pacienții cu organisme oportuniste precum Pneumocystis jirovecii și infecții micobacteriene decât în cazul infecțiilor bacteriene (p. 400). În pneumonia cu P. jirovecii, simptomele de tuse și dispneea pot fi prezente cu câteva zile sau săptămâni înainte de apariția simptomelor sistemice sau apariția anomaliilor radiografiei. Caracteristicile clinice ale aspergilozei pulmonare invazive sunt descrise la pagina 698.

Diagnostic

Abordarea este informată de contextul clinic și de severitatea bolii. Investigațiile invazive, cum ar fi bronhoscopia, BAL, biopsia transbronșică sau biopsia pulmonară chirurgicală, sunt adesea nepractice, deoarece mulți pacienți sunt prea bolnavi pentru a le supune în siguranță. Cu toate acestea, „sputa indusă” (p. 652) oferă o metodă relativ sigură de obținere a probelor microbiologice. HRCT este utilă în diferențierea cauzei probabile:

Opacificarea focală unilaterală a spațiului aerian favorizează infecția bacteriană, micobacterii sau Nocardia.

Opacificarea bilaterală favorizează pneumonia cu P. jirovecii, ciupercile, virusurile și bacteriile neobișnuite, de exemplu Nocardia.

Cavitația poate fi observată la N. asteroizi, micobacterii și ciuperci.

Prezența unui „semn de halo" poate sugera Aspergillus (vezi Fig. 19.45, p. 698).

Efuziunile pleurale sugerează o infecție bacteriană piogenă și sunt mai puțin frecvente în pneumonia cu P. jirovecii.

management

În teorie, tratamentul ar trebui să se bazeze pe organismul cauzal identificat, dar, în practică, acest lucru este frecvent necunoscut și este necesară o terapie cu antibiotice cu spectru larg, cum ar fi o cefalosporină de a treia generație sau o chinolonă, plus un antibiotic antistafilococic sau o penicilină antipseudomonală plus un aminoglicozid.

Ulterior, tratamentul poate fi adaptat în funcție de rezultatele investigațiilor și de răspunsul clinic. Acestea pot dicta adăugarea de terapii antifungice sau antivirale. Managementul infecției cu P. jirovecii este detaliat la pagina 400, iar cel al aspergilozei invazive la pagina 698.

Tuberculoză

Epidemiologie

Tuberculoza (TB) este cauzată de infecția cu Mycobacterium tuberculosis (MTB), care face parte dintr-un complex de organisme, inclusiv M. bovis (bovine rezervor) și M. africanum (omul rezervor). Cifrele recente sugerează o scădere a incidenței TB, dar impactul acesteia asupra sănătății mondiale rămâne semnificativ. În 2010, s-au produs aproximativ 8,8 milioane de cazuri incidente și s-a estimat că tuberculoza a cauzat aproape 1,5 milioane de decese, ceea ce o face a doua cea mai frecventă cauză de deces din cauza unei boli infecțioase. În plus, se estimează că aproximativ o treime din populația lumii are TB latentă. Majoritatea cazurilor apar în cele mai sărace națiuni ale lumii, care se străduiesc să acopere costurile asociate cu programele de management și control (Fig. 19.35). În Africa, reapariția tuberculozei a fost în mare măsură determinată de boala HIV și, în fosta Uniune Sovietică și statele baltice, de lipsa unei îngrijiri medicale adecvate asociată cu revoltele sociale și politice.

Patologia și patogeneza

Infecția cu M. bovis apare din consumul de lapte nesterilizat de la vaci infectate. M. tuberculosis se răspândește prin inhalarea nucleelor de picături aerosolizate de la alți pacienți infectați. Odată inhalate, organismele se depun în alveole și inițiază recrutarea macrofagelor

și limfocitelor. Macrofagele se transformă în celule epitelioide și Langhans, care se agregează cu limfocitele pentru a forma granulomul tuberculos clasic (Fig. 19.36). Numeroase granuloame se adună pentru a forma o leziune primară sau „focal Ghon” (un nodul cazeos galben pal, de obicei de câțiva milimetri până la 1-2 cm în diametru), care este situat în mod caracteristic la periferia plămânului. Răspândirea organismelor la ganglionii limfatici hilari este urmată de o reacție patologică similară, iar combinația dintre leziunea primară și ganglionii limfatici regionali este denumită „complexul primar al lui Ranke”. Procesele reparatorii înglobează complexul primar într-o capsulă fibroasă, limitând răspândirea bacililor: așa-numita TBC latentă (p. 695). Dacă nu apar alte complicații, această leziune în cele din urmă

| 10-24

| |25-49

| |50-99

| | 100-299

O> 300

3 Nicio estimare

Fig. 19.35 Incidența mondială a tuberculozei. Cazuri noi estimate (toate formele) la 100 000 de locuitori (OMS). Din Maartens și Wilkinson 2007 - vezi p. 732.

se calcifiază și se vede clar pe o radiografie toracică. Cu toate acestea, răspândirea limfatică sau hematogenă poate apărea înainte de stabilirea imunității, însămânțând focare secundare în alte organe, inclusiv ganglioni limfatici, membrane seroase, meninge, oase, ficat, rinichi și plămâni, care pot rămâne latente ani de zile. Singurul indiciu că a avut loc infecția poate fi apariția unei reacții de hipersensibilitate de tip întârziat mediată celular la tuberculină, demonstrată prin testarea cutanată la tuberculină. Dacă aceste procese reparatorii eșuează, apare boala progresivă primară (Fig. 19.37). Riscul estimat de a dezvolta o boală pe parcursul vieții după infecția primară este de 10%, aproximativ jumătate din acest risc aparând în primii 2 ani după infecție. Factorii care predispun la TB sunt rezumați în Caseta 19.52, iar istoria naturală a infecției cu TB este rezumată în Caseta 19.53.

Caracteristici clinice: boală pulmonară

TBC pulmonar primar

TB primară se referă la infecția unui individ anterior neinfectat (tuberculino-negativ). Câțiva pacienți

dezvolta o boală febrilă autolimitată, dar boala clinică apare numai dacă există o reacție de hipersensibilitate sau o infecție progresivă (Caseta 19.54). Boala primară progresivă poate apărea în cursul bolii inițiale sau după o perioadă latentă de săptămâni sau luni.

TBC militar

Diseminarea pe cale sanguină dă naștere TB miliară, care se poate prezenta acut, dar mai frecvent se caracterizează prin 2-3 săptămâni de febră, transpirații nocturne, anorexie, scădere în greutate și tuse uscată. Se poate dezvolta hepatosplenomegalie, iar prezența unei dureri de cap poate indica meningită tuberculoasă coexistentă. Auscultarea toracelui este frecvent normală, dar în boala mai avansată sunt evidente crestăturile larg răspândite. Fundoscopia poate evidenția tuberculi coroidieni. Aspectele clasice la radiografie toracică sunt de leziuni fine de 1-2 mm („sămânță de mei") distribuite în câmpurile pulmonare, deși ocazional aparițiile sunt mai grosiere. Anemia si

Legat de pacient

Vârsta (copii > adulți tineri < vârstnici)

Imigranți de prima generație din țări cu prevalență ridicată

Contacte strânse ale pacienților cu TB pulmonară cu frotiu pozitiv

Supraaglomerare (închisori, cămine colective); persoane fără adăpost (case și cămine)

Dovezi cu raze X toracice ale tuberculozei autovindecate

Infecție primară < 1 an înainte

Fumatul: țigări și bidis (țigări indiene făcute din tutun învelite în frunze de temburini)

Boli asociate

Imunosupresie: HIV, terapie cu factor de necroză antitumorală (TNF), corticosteroizi în doze mari, agenți citotoxici

Tumori maligne (în special limfom și leucemie)

Diabet zaharat

Boala cronică de rinichi

Silicoză

Boli gastrointestinale asociate cu malnutriție (gastrectomie, bypass jejuno-ileal, cancer de pancreas, malabsorbție)

Deficitul de vitamina D sau A

Rujeola recenta la copii

19.53 Istoria naturală a TB primară netratată

Infecție (4-8 săptămâni)

TBC criptic

Vârsta peste 60 de ani

Pirexie intermitentă de grad scăzut, de origine necunoscută

Pierdere în greutate inexplicabilă, debilitate generală

(hepatosplenomegalie în 25-50%)

Radiografia toracică normală

Discrazii de sânge; reacție leucemoidă, pancitopenie

Test cutanat la tuberculină negativ

Confirmare prin biopsie cu granuloame și/sau bacili acido-resistenti în ficat sau măduvă osoasă

leucopenia reflectă afectarea măduvei osoase. TBC miliar „criptic" este o prezentare neobișnuită, observată uneori la bătrânețe (caseta 19.55).

TB pulmonară postprimară

Boala post-primară se referă la infecția exogenă („nouă" infecție) sau endogenă (reactivarea unei leziuni primare latente) la o persoană care a fost sensibilizată prin expunerea anterioară. Cel mai frecvent este pulmonară și apare în mod caracteristic în vârful unui lob superior, unde tensiunea de oxigen favorizează supraviețuirea organismului strict aerob. Debutul este de obicei insidios, dezvoltându-se lent în câteva săptămâni. Simptomele

sistemice includ febră, transpirații nocturne, stare de rău și pierderea poftei de mâncare și a greutății și sunt însoțite de simptome pulmonare progresive (Caseta 19.56). Foarte ocazional, această formă de TBC poate prezenta una dintre complicațiile enumerate în Caseta 19.57. Modificările radiologice includ opacificarea prost definită în unul sau ambii lobi superiori și, pe măsură ce are loc progresia, consolidarea, colapsul și cavitația se dezvoltă în grade diferite (Fig. 19.38). Este adesea dificil să distingem boala activă de cea repausă numai pe criterii radiologice, dar prezența unui model miliar sau a cavitației favorizează boala activă. În boala extinsă, colapsul poate fi marcat și are ca rezultat o deplasare semnificativă a traheei și mediastinului. Ocazional, un ganglion limfatic cazeos se poate scurge într-o bronhie adiacentă, ducând la pneumonie tuberculoasă.

Caracteristici clinice: boală extrapulmonară

Tuberculoza extrapulmonară reprezintă aproximativ 20% din cazuri la cei care sunt HIV negativi, dar este mai frecventă la persoanele HIV pozitive.

Limfadenita

Ganglionii limfatici sunt cel mai frecvent loc extrapulmonar al bolii. Cel mai frecvent sunt afectate glandele cervicale și mediastinale, urmate de cele axilare și inghinale și pot fi implicate mai multe regiuni. Boala poate reprezenta infecția primară, răspândirea din locuri învecinate sau reactivare. Limfadenopatia supraclaviculară este adesea rezultatul răspândirii bolii mediastinale. Nodurile sunt de obicei nedureroase și inițial mobili, dar devin matuși odată cu trecerea timpului. Când apar caseificare şi lichefiere, umflarea devine fluctuantă și se poate descărca prin piele cu formarea unui abces „colar-stud" și formarea sinusurilor. Aproximativ jumătate din cazuri nu prezintă nicio caracteristică constituțională, cum ar fi febră sau transpirații nocturne. Testul la tuberculină este de obicei puternic pozitiv. În timpul sau după tratament, mărire paradoxală,

Cavitația

Diagnostic diferenţial

Pneumonie/abces pulmonar

Cancerul pulmonar

Consolidare/colaps • Infarct pulmonar

Diagnostic diferenţial • Granulomatoză cu poliangeită • Pneumonie (granulomatoza Wegener)

Umbrire difuză „miliară".

Diagnostic diferenţial

Sarcoidoza

Malignitate

Pneumoconioza

• Infecție (de exemplu, histoplasmoză • Infecție cu tulburări ale țesutului conjunctiv)

Fig. 19.38 Radiografia toracică: manifestări majore și diagnostic diferențial al TB pulmonară. Manifestările mai puțin frecvente includ pneumotoraxul, SDRA (p. 192), cor pulmonar și emfizemul localizat.

dezvoltarea de noi ganglioni și supurația pot apărea toate, dar fără dovezi de infecție continuă; excizia chirurgicală este rareori necesară. La copiii neimigranti din Marea Britanie, majoritatea limfadenitei micobacteriene este cauzata de micobacteriile oportuniste, in special din complexul M. avium.

Tuberculoza gastrointestinală

TBC poate afecta orice parte a intestinului și pacienții pot prezenta o gamă largă de simptome și semne (Fig. 19.39). Afectarea tractului gastro-intestinal superior este rară și este de obicei o descoperire histologică neașteptată într-o probă endoscopică sau laparotomie. Boala ileocecală reprezintă aproximativ jumătate din cazurile de TB abdominală. Febra, transpirațiile nocturne, anorexia și scăderea în greutate sunt de obicei proeminente și o masă de fosă iliacă dreaptă poate fi palpabilă. Până la 30% din cazuri prezintă un abdomen acut. Ecografia sau CT pot evidenția perete intestinal îngroșat, limfadenopatie abdominală, îngroșare mezenterica sau ascită. Clisma cu bariu și intestinul subțire relevă îngustarea, scurtarea și distorsiunea intestinului, predominând afectarea cecală. Diagnosticul se bazează pe obținerea histologiei fie prin colonoscopie, fie prin minilaparotomie. Principalul diagnostic diferenţial este boala Crohn (p. 897). Peritonita tuberculoasă se caracterizează prin distensie abdominală, durere și simptome constituționale. Lichidul ascitic este exudativ și celular, cu predominanța limfocitelor. Laparoscopia dezvăluie mai mulți „tuberculi” albi pe suprafețele peritoneale și omentale. Disfuncția hepatică de grad scăzut este frecventă în boala miliară, în care biopsia relevă

Asimptomatic (diagnostic pe radiografie toracică)

Pierdere în greutate, debilitate generală

Pneumotorax spontan

granuloame. Ocazional, pacienții pot fi sincer icterici, cu un tablou mixt hepatic/colestatic.

Boala pericardică

Boala apare sub doua forme (vezi Fig. 19.39 si p. 639): revarsat pericardic si pericardita constrictiva. Febra și transpirațiile nocturne sunt rareori proeminente și prezentarea este de obicei insidioasă, cu dificultăți de respirație și umflare abdominală. Boala pulmonară coexistentă este foarte rară, cu excepția revărsatului pleural. Pulsus paradoxus, o JVP crescută, hepatomegalie, ascita proeminentă și edem periferic sunt comune pentru ambele tipuri. Revărsatul pericardic este asociat cu o tonalitate pericardică crescută și o inimă mărită globulară la radiografia toracică, iar calcificarea pericardică apare în aproximativ 25% din cazuri. Constricția este asociată cu un zgomot al treilea inimii precoce și, ocazional, cu fibrilație atrială. Diagnosticul se bazează pe constatările clinice, radiologice și ecocardiografice (p. 640). Revărsatul este adesea pătat de sânge. Biopsia pericardică deschisă poate fi efectuată acolo unde există incertitudine diagnostică. S-a demonstrat că adăugarea de corticosteroizi la tratamentul antituberculos ajută ambele forme de boală pericardică.

Boala sistemului nervos central

Boala meningeală reprezintă cea mai importantă formă de tuberculoză a sistemului nervos central. Nerecunoscut și netratat, este rapid fatal. Chiar și atunci când este prescris un tratament adecvat, au fost raportate rate de mortalitate de 30%, în timp ce supraviețuitorii pot rămâne cu sechele neurologice. Caracteristicile clinice, investigațiile și managementul sunt descrise la pagina 1204.

Boli osoase și articulare

Coloana vertebrală este cel mai frecvent loc pentru TB osoasă (boala lui Pott), care de obicei se prezintă cu dureri cronice de spate și implică de obicei partea inferioară a toracelui și lombară.

Dureri de cap, vărsături, convulsii, confuzie Meningită limfocitară Hidrocefalie Leziune ocupant spațiu (tuberculom)

Dureri cronice de spate

Compresia cordonului de cifoză

Masa abdominala

Abcesul psoasului

Observație generală

Pierdere în greutate Febră Transpirații nocturne

Paralizia nervilor cranieni

Mărirea ganglionilor limfatici

Revărsat pericardic Pericardită constrictivă

Ascita exudativă

Adenita mezenterica

Obstrucție intestinală

Hematurie/disurie

Infertilitate la femei

Epididimita

Monoartrita

Ulcerație anorectală

Fig. 19.39 Prezentări sistemice ale TB extrapulmonară.

coloana vertebrală (vezi Fig. 19.39). Infecția începe ca o discită și apoi se extinde de-a lungul ligamentelor spinale pentru a implica corpurile vertebrale anterioare adiacente, provocând angularea vertebrelor cu cifoză ulterioară. Formarea abcesului paravertebral și psoas este frecventă și boala se poate prezenta cu un abces mare (rece) în regiunea inghinală. CT sau RMN sunt valoroase în măsurarea extinderii bolii, a cantității de compresie a cordonului și a locului pentru biopsia cu ac sau explorarea deschisă, dacă este necesar. Diagnosticul diferențial major este malignitatea, care tinde să afecteze corpul vertebral și să lase discul intact. Complicațiile importante includ instabilitatea coloanei vertebrale sau compresia măduvei.

TBC poate afecta orice articulație, dar cel mai frecvent implică șoldul sau genunchiul. Prezentarea este de obicei insidioasă, cu durere și umflături; febra și transpirațiile nocturne sunt mai puțin frecvente. Modificările radiologice sunt adesea nespecifice, dar, pe măsură ce boala progresează, apar reducerea spațiului articular și eroziuni. Artropatia Poncet este o poliartrită mediată imunologic care se rezolvă de obicei în 2 luni de la începerea tratamentului.

Boala genito-urinară

Febra și transpirațiile nocturne sunt rare în cazul tuberculozei renale, iar pacienții sunt adesea ușor simptomatici de mulți ani. Hematuria, frecvența și disuria sunt adesea prezente, cu piurie sterilă găsită la microscopia și cultura de urină. La femei, apare ocazional infertilitate din endometrită sau dureri pelvine și umflături din salpingită sau abces tubo-ovarian. La bărbați, TBCul genito-urinar se poate prezenta ca epididimită sau prostatita.

Fig. 19.40 Modificări tipice ale tuberculozei. Radiografia toracică arată umbrirea bilaterală a spațiului aerian al lobului superior cu cavitație.

Diagnostic

Prezența unei tuse altfel inexplicabile pentru mai mult de 2-3 săptămâni, în special în regiunile în care TB este predominantă, sau modificări tipice ale radiografiei toracice (Fig. 19.40), ar trebui să determine investigații suplimentare (Caseta 19.58). Microscopia directă a sputei rămâne cel mai important prim pas. Probabilitatea detectării bacililor acido-rezistenți este proporțională cu sarcina bacilară din spută (de obicei pozitivă când sunt prezente 5000-10 000 de organisme). În virtutea peretelui lor substanțial, bogat în lipide, bacilii tuberculoși sunt greu de colorat. Cel mai eficient

Sunt necesare mostre

Pulmonar

Spută* (indusă cu soluție salină hipertonică nebulizată dacă nu expectorează)

Bronhoscopie cu spalaturi sau BAL

Spălarea gastrică* (folosită în principal pentru copii)

Extrapulmonar

Examenul fluidului (cerebrospinal, ascitic, pleural, pericardic, articular): randament clasic foarte scăzut

Biopsie tisulară (de la locul afectat): măduva osoasă/ficatul poate fi diagnostică în boala diseminată

Teste diagnostice

Test cutanat tuberculină: sensibilitate/specificitate scăzută; util numai în infecția primară sau profundă

Pata

Ziehl—Neelsen

Fluorescența auraminei

Amplificarea acidului nucleic

Cultură

Medii solide (Lowenstein-Jensen, Middlebrook)

Medii lichide (de exemplu, BACTEC sau MGIT)

Lichidul pleural: adenozin deaminaza

Răspunsul la medicamentele antituberculoase empirice (observat de obicei după 5-10 zile)

Teste de sânge de bază

FBC, CRP, ESR, U&E și LFT

*Cel puțin 2, dar de preferat 3, inclusiv o probă dimineața devreme.

(BAL = lavaj bronhoalveolar; MGIT = tub indicator de creștere a micobacteriilor)

Fig. 19.41 Colorare pozitivă Ziehl—Neelsen. Micobacteriile păstrează pata roșie de carbol fuchsin, în ciuda spălării cu acid și alcool.

tehnicile sunt Ziehl-Neelsen (Fig. 19.41) și rodamină-auramină. Acesta din urmă determină fluorescerea bacililor tuberculoși pe un fundal întunecat și este mai ușor de utilizat atunci când trebuie examinate numeroase specimene; cu toate acestea, este mai complex și mai costisitor, limitând utilizarea în regiunile sărace în resurse.

Un frotiu pozitiv este suficient pentru diagnosticul prezumtiv de TBC, dar diagnosticul definitiv necesită cultură. Sputa cu frotiu negativ ar trebui, de asemenea, cultivată, deoarece sunt necesare doar 10-100 de organisme viabile pentru ca sputa să fie pozitivă pentru cultură. Un diagnostic de TB cu frotiu negativ poate fi pus înainte de cultură dacă aspectul radiografiei toracice este tipic pentru TB și nu există niciun răspuns la un antibiotic cu spectru larg.

MTB crește lent și poate dura între 4 și 6 săptămâni pentru a apărea pe mediu solid, cum ar fi Lowenstein-Jensen sau Middlebrook. Creșterea mai rapidă (1-3 săptămâni) are loc în mediile lichide, cum ar fi sistemul radioactiv BACTEC sau tubul indicator de creștere neradiometrică a micobacteriilor (MGIT). Metoda BACTEC este cel mai larg acceptat ca standard de referință în țările dezvoltate și detectează creșterea micobacteriană prin măsurarea eliberării de 14CO2, în urma metabolizării substratului marcat cu 14C prezent în mediu.

Testarea sensibilității la medicamente este deosebit de importantă la cei cu antecedente de TBC, eșec de tratament sau boală cronică și la cei care locuiesc sau au vizitat o zonă cu prevalență ridicată a rezistenței sau care sunt HIV-pozitivi. Detectarea rezistenței la rifampicină, folosind instrumente moleculare pentru a testa prezența genei rpo, asociată în prezent cu aproximativ 95% din cazurile rezistente la rifampicină, este importantă, deoarece rifampicina formează piatra de temelie a chimioterapiei de 6 luni.

Testele de amplificare a acidului nucleic, cum ar fi testul Xpert/RIF, combină potențialul de a diagnostica TB și de a detecta prezența rezistenței la rifampicină și pot deveni testul de primă alegere la persoanele cu HIV sau la cei suspectați a avea tuberculoză multi-rezistentă (TB-MDR). Dacă un grup de cazuri sugerează o sursă comună, confirmarea poate fi căutată prin amprentarea izolatelor cu polimorfism de lungime a fragmentului de restricție (RFLP).

Diagnosticul TB extrapulmonar poate fi mai dificil. În general, există mai puține organisme (în special în lichidul meningian sau pleural), astfel încât cultura sau examinarea histopatologică a țesutului este mai importantă. Adenozin deaminaza din lichidul pleural și, într-o măsură mai mică, din LCR, poate ajuta la confirmarea suspiciunii de TB. În prezența HIV, examinarea sputei poate fi totuși utilă, deoarece boala pulmonară subclinică este frecventă.

management

Chimioterapia

Tratamentul TBC se bazează pe principiul unei faze inițiale intensive pentru a reduce rapid populația bacteriană, urmată de o fază de continuare pentru a distruge orice bacterie rămasă (Caseta 19.59). Tratamentul standard presupune un tratament de 6 luni cu izoniazidă și rifampicină, suplimentat în primele 2 luni cu pirazinamidă și etambutol. Se preferă tabletele cu doză fixă care combină două sau trei medicamente. Tratamentul trebuie început imediat la orice pacient cu frotiu pozitiv sau cu frotiu negativ, dar cu modificări tipice ale razelor X toracice și fără răspuns la antibioticele standard.

Șase luni de terapie sunt adecvate pentru toți pacienții cu TBC pulmonar nou debut și majoritatea cazurilor de TBC extrapulmonară. Cu toate acestea, se recomandă 12 luni de terapie pentru TB meningeală, inclusiv implicarea măduvei spinării în cazurile de TB spinală; în aceste cazuri, etambutolul poate fi înlocuit cu streptomicina. Piridoxina trebuie prescrisă femeilor însărcinate și pacienților subnutriți pentru a reduce riscul de neuropatie periferică cu izoniazidă. Acolo unde nu se anticipează rezistența la medicamente, se poate presupune că pacienții nu sunt infecțioși după 2 săptămâni de terapie adecvată.

Majoritatea pacienților pot fi tratați acasă. Admiterea într-o unitate spitalicească cu unități de izolare adecvate trebuie luată în considerare atunci când există incertitudine cu privire la diagnostic, intoleranță la medicație, aderență îndoielnică la tratament, condiții sociale adverse sau un risc semnificativ de TB-MDR (cultură pozitivă după 2 luni de tratament sau contact cu TB-MDR cunoscut).

Pacienții tratați cu rifampicină trebuie avertizați că urina, lacrimile și alte secreții lor vor dezvolta o colorație portocalie/roșu strălucitor, iar femeile care iau pilula contraceptivă orală trebuie avertizate că eficacitatea acesteia va fi redusă și poate fi necesară o contracepție alternativă. Etambutol și streptomicina trebuie utilizate cu prudență în insuficiența renală, cu reducerea corespunzătoare a dozei și monitorizarea nivelului medicamentului. Reacțiile adverse la medicamente apar la aproximativ 10% dintre pacienți, dar sunt semnificativ mai frecvente în cazul co-infecției HIV (caseta 19.60).

Funcția hepatică inițială și monitorizarea regulată sunt importante pentru pacienții tratați cu terapie standard. Rifampicina poate provoca hiperbilirubinemie asimptomatică, dar, împreună cu izoniazida și pirazinamidă, poate provoca și hepatită. Creșteri ușoare asimptomatice ale transaminazelor sunt frecvente, dar hepatotoxicitatea semnificativă apare doar la 2-5%. Este oportun să se oprească tratamentul și să se permită să scadă orice simptome, iar testele funcției hepatice (LFT) să se revină înainte de a începe reintroducerea treptată a medicamentelor individuale. Pot fi luate în considerare regimuri mai puțin hepatotoxice, inclusiv streptomicina, etambutol și fluorochinolonă.

Corticosteroizii reduc inflamația și limitează afectarea țesuturilor și sunt în prezent recomandați în tratamentul bolilor pericardice sau meningeale și la copiii cu boală endobronșică. Acestea pot conferi beneficii în TB a ureterului, revărsate pleurale și boli

pulmonare extinse și pot suprima reacțiile medicamentoase de hipersensibilitate. Intervenția chirurgicală trebuie luată în considerare în cazurile complicate de hemoptizie masivă, empiem loculat, pericardită constrictivă, supurația ganglionilor limfatici și boala coloanei vertebrale cu compresie a măduvei, dar de obicei numai după un curs complet de tratament antituberculos.

Eficacitatea terapiei pentru tuberculoza pulmonară este evaluată prin frotiu suplimentar de spută la 2 luni și la 5 luni. Eșecul tratamentului este definit ca un frotiu sau o cultură de spută pozitivă la 5 luni sau orice pacient cu o tulpină multirezistentă, indiferent dacă este frotiu pozitiv sau negativ. TBCul extrapulmonar trebuie evaluat clinic sau radiografic, după caz.

Control și prevenire

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) se angajează să reducă incidența TB până în 2015. Sprijinirea dezvoltării serviciilor de laborator și de îngrijire a sănătății pentru a îmbunătăți detectarea și tratamentul TB activă și latentă este o componentă importantă a acestui obiectiv.

Detectarea tuberculozei latente

Urmărirea contactelor este o cerință legală în multe țări. Are potențialul de a identifica cazul probabil index, alte cazuri infectate de același pacient index (cu sau fără dovezi de boală) și contacte apropiate care ar trebui să primească vaccinare BCG (vezi mai jos) sau chimioterapie. Aproximativ 10-20% dintre contactele apropiate ale pacienților cu TB pulmonară cu frotiu pozitiv și 2-5% dintre cei cu boală cu frotiu negativ, cultură pozitivă au dovezi de infecție cu TB.

Cazurile sunt identificate în mod obișnuit folosind testul cutanat la tuberculină (Caseta 19.61 și Fig 19.42). Un contact altfel asimptomatic cu un test cutanat la tuberculină pozitiv, dar cu o radiografie toracică normală, poate fi tratat cu chimioprofilaxie pentru a preveni progresarea infecției către boală clinică. Chimioprofilaxia este recomandată și copiilor cu vârsta sub 16 ani identificați în timpul urmăririi contactului ca având un test tuberculină puternic pozitiv, copiilor cu vârsta sub 2 ani aflați în contact strâns cu boală pulmonară cu frotiu pozitiv, cei la care recent

Se incubează în
prezența

antigenelor
specifice MTB

IFN-y

eliberat

IFN-y se leagă de
anticorp pe baza
godeurilor ELISPOT

TBC și HIV/SIDA

Legăturile strânse dintre HIV și TBC, în special în Africa subsahariană, și potențialul ambelor boli de a copleși finanțarea asistenței medicale în țările cu resurse sărace au fost recunoscute, prin promovarea programelor care leagă detectarea și tratamentul tuberculozei cu detectarea și tratamentul HIV. Se recomandă ca toți pacienții cu TBC să fie testați pentru boala HIV. Mortalitatea este mare, iar tuberculoza este o cauză principală de deces la pacienții cu HIV. O discuție completă despre prezentarea și gestionarea acestuia este dată la pagina 400.

TBC rezistent la medicamente

TB rezistentă la medicamente este definită de prezența rezistenței la orice agent de primă linie. TB multirezistentă (TB-MDR) este definită de rezistența la cel puțin rifampicină și izoniazidă, cu sau fără rezistență la alte medicamente. TBC rezistentă la medicamente (XDR-TB) este definită ca rezistență la cel puțin rifampicină și izoniazidă, în plus față de orice chinolonă și cel puțin un agent injectabil de linia a doua. Prevalența TB-MDR este în creștere, în special în fosta Uniune Sovietică, Asia Centrală și Africa. Este mai frecventă la cei cu antecedente de TB, în special dacă tratamentul a fost inadecvat, și la cei cu infecție HIV. Caseta 19.62 enumeră factorii care contribuie la apariția TB rezistentă la medicamente. Diagnosticul este o provocare, mai ales în țările în curs de dezvoltare și, deși vindecarea poate fi posibilă, necesită tratament prelungit cu terapii mai puțin eficiente, mai toxice și mai scumpe. Rata mortalității din TB-MDR este ridicată, iar cea de la TB-XDR mai mare.

Vaccinuri

BCG (bacilul Calmette-Guerin), un vaccin viu atenuat derivat din M. bovis, este cel mai cunoscut vaccin antituberculos. Se administrează prin injecție intradermică și este foarte imunogen. BCG pare a fi eficient în prevenirea bolilor diseminate, inclusiv a meningitei tuberculoase, la copii, dar eficacitatea sa la adulți este inconsecventă și sunt necesare urgent noi vaccinuri. Politicile actuale de vaccinare variază la nivel mondial în funcție de incidență și resursele de îngrijire a sănătății, dar de obicei vizează copiii și alte persoane cu risc ridicat. BCG este foarte sigur, cu complicații ocazionale ale formării abceselor locale. Nu trebuie administrat celor care sunt imunodeprimate (de exemplu, de HIV) sau gravide.

Prognoză

După finalizarea cu succes a chimioterapiei, vindecarea ar trebui anticipată la majoritatea pacienților. Există un risc mic (< 5%) și inevitabil de recidivă. Cele mai multe recăderi apar în decurs de 5 luni și au, de obicei, aceeași susceptibilitate la medicamente. În absența tratamentului, a

Factorii care contribuie la apariția TB rezistentă la medicamente

Lipsa de droguri

Medicamente de proastă calitate

Lipsa unei supravegheri adecvate

Transmiterea tulpinilor rezistente la medicamente

Tratament antituberculos anterior

• Eșecul tratamentului (batiul pozitiv la 5 luni) pacientul cu TB cu frotiu pozitiv va rămâne infecțios în medie 2 ani; într-un an, 25% din cazurile netratate vor muri. Moartea este mai probabilă la cei cu frotiu pozitiv și la cei care fumează. Câțiva pacienți mor în mod neașteptat la scurt timp după începerea terapiei și este posibil ca unii să aibă hipoadrenalism subclinic care este demascat de o creștere indusă de rifampicină a metabolismului steroizilor. Pacienții HIV pozitivi au rate mai mari de mortalitate și un risc modest de recădere.

Infecție micobacteriană oportunistă

Alte specii de micobacterii de mediu (denumite adesea „atipice") pot provoca boli umane (caseta 19.63). Locurile implicate în mod obișnuit sunt plămânii, ganglionii limfatici, pielea și țesuturile moi. Cea mai larg recunoscută dintre aceste micobacterii, complexul M. avium (MAC), este bine descrisă în boala HIV severă (număr CD4 < 50 celule/mL - p. 407). Cu toate acestea, alții (inclusiv MAC) colonizează și/sau infectează pacienți aparent imunocompetenți cu boli pulmonare cronice, cum ar fi BPOC, bronșiectazie, pneumoconioză, TB veche sau fibroză chistică. Prezentarea clinică variază de la o evoluție relativ indolentă la unii la o evoluție agresivă caracterizată prin boli cavitatorii sau nodulare la altele. Aspectele radiologice pot fi similare cu TB clasică, dar la pacienții cu bronșiectazie, infecția oportunistă se poate prezenta cu noduli din zona inferioară. Cele mai frecvent raportate organisme includ M. kansasii, M. malmoense, M. xenopi și M. abscessus, dar variația geografică este marcată. M. abscessus și M. fortuitum cresc rapid, dar majoritatea cresc încet. Sunt în curs de dezvoltare sisteme de diagnosticare mai rapide, inclusiv sonde ADN, cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC), analiza enzimelor de restricție PCR (PRA) și analiza secvenței genei ARNr 16S. Cu excepția M. kansasii, testarea sensibilității la medicamente este de obicei inutilă în prezicerea răspunsului la tratament. De obicei, nu există nicio cerință de notificare, deoarece organismele nu sunt în mod normal transmisibile.

Boală micobacteriană oportunistă specifică locului

Pulmonar

M. xenopi • *M. malmoense*

M. kansasii • *MAC*

Ganglion limfatic

MAC • M. fortuitum

M. malmoense • *M. chelonei*

Țesut moale/piele

M. leprae • *M. marinum*

M. ulcerans (prevalent în • *M. fortuitum*

Africa, nordul Australiei • M. chelonei

și Asia de Sud-Est)

Diseminare

MAC (asociat HIV) • M. fortuitum

M. haemophilum • *M. chelonei*

M. genavense • *BCG*

(BCG = bacil Calmette-Guerin; MAC = Mycobacterium avium complex - M. scrofulaceum, M. intracellulare și M. aviuml)

Boli respiratorii cauzate de ciuperci

Majoritatea ciupercilor întâlnite de oameni sunt saprofite inofensive, dar în anumite circumstanțe (caseta 19.64) unele specii pot provoca boli prin infectarea țesutului uman, promovarea reacțiilor alergice dăunătoare sau producerea de toxine. „Micoză" este termenul aplicat bolii cauzate de infecția fungică.

specia Aspergillus

Majoritatea cazurilor de aspergiloză bronhopulmonară sunt cauzate de Aspergillus fumigatus, dar alți membri ai genului (A. clavatus, A. flavus, A. niger și A. terreus) provoacă ocazional boală. Condițiile asociate cu speciile Aspergillus sunt enumerate în Caseta 19.65.

Aspergiloza bronhopulmonară alergică

Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) apare ca urmare a unei reacții de hipersensibilitate la sporii fungici germinați în peretele căilor respiratorii. Afecțiunea poate complica cursul astmului și al fibrozei chistice și este o cauză recunoscută a eozinofiliei pulmonare (p. 713). Prevalența ABPA este de aproximativ 1-2% în astm și 5-10% în fibroza chistică. O varietate de antigene leucocitare umane (HLA) transmit atât un risc crescut, cât și un risc scăzut de apariție a afecțiunii, sugerând că susceptibilitatea genetică este importantă.

Caracteristici clinice și investigații

Caracteristicile clinice depind de stadiul bolii. Manifestările frecvente în faza incipientă includ febră, dispneea, tusea producătoare de ghips bronșici și agravarea simptomelor astmatice. Apariția infiltratelor radiografice poate face ca ABPA să fie confundat cu pneumonie, dar diagnosticul poate fi sugerat și de colapsul segmentar sau lobar la radiografiile toracice ale pacienților ale căror simptome de astm sunt stabile. Caracteristicile de diagnosticare sunt prezentate în Caseta 19.66 și hifele tipice de Aspergillus în Figura 19.44. Dacă se dezvoltă bronșiectazie, simptomele și complicațiile sale le umbră adesea pe cele ale astmului.

| 19.64 Factori care predispun la boli fungice Factori sistemici

Diabet zaharat • Corticosteroizi și altele

Alcoolism cronic imunosupresor

Medicamente pentru HIV

Radioterapie

Factori locali

Leziuni tisulare prin supurație sau necroză

Alterarea florei bacteriene normale prin terapie cu antibiotice

Clasificarea aspergilozei bronhopulmonare

Aspergiloză bronhopulmonară alergică (eozinofilie pulmonară astmatică)

Alveolită alergică extrinsecă (Aspergillus clavatus)

Aspergilom intracavitar

Aspergiloza pulmonara invaziva

Aspergiloza pulmonară cronică și subacută

Caracteristicile aspergilozei bronhopulmonare alergice

Astm (în majoritatea cazurilor)

Bronșiectazie proximală (două treimi interioare din câmpul CT toracic)

Test cutanat pozitiv la un extract de A. fumigatus

IgE totale serice crescute > 417 KU/L sau 1000 ng/mL

IgE serice crescute (A. fumigatus) sau IgG (A. fumigatus)

Eozinofilie din sângele periferic > 0,5 x 109/L

Prezența sau istoricul anomaliilor radiografiei toracice

Hife fungice ale A. fumigatus la examinarea microscopică a sputei

management

ABPA este în general considerată o indicație pentru terapia regulată cu corticosteroizi orali în doze mici (prednisolon 7,5-10 mg pe zi), cu scopul de a suprima răspunsurile imunopatologice și de a preveni afectarea progresivă a țesuturilor. La unii pacienți, itraconazolul (400 mg/zi) facilitează o reducere a steroizilor orali și, de obicei, se recomandă un studiu de 4 luni pentru a-i evalua eficacitatea. Se are în vedere utilizarea anticorpilor monoclonali anti-IgE specifici. Exacerbările, în special atunci când sunt asociate cu noi modificări ale radiografiei toracice, trebuie tratate prompt cu prednisolon 40-60 mg pe zi și fizioterapie. Dacă apare colapsul lobar persistent, trebuie efectuată bronhoscopie (de obicei sub anestezie generală) pentru a îndepărta mucusul afectat și pentru a asigura reumflarea promptă.

Aspergilom

Aspergillus inhalat se poate adăposti și germina în zonele de țesut pulmonar deteriorat, formând o minge fungică sau „aspergilom". Lobii superiori sunt cel mai frecvent implicați și bilele fungice se formează ușor în cavitățile tuberculoase (Fig. 19.45). Cauzele mai puțin frecvente includ afectarea unei cavități de abces pulmonar, un spațiu bronșiectatic, infarct pulmonar, sarcoid, spondilită anchilozantă sau chiar o tumoare cavitată. Prezența mai multor cavități de aspergilom într-o zonă bolnavă a plămânului a fost denumită „aspergilom complex" (vezi mai jos).

Caracteristici clinice și investigații

Aspergiloamele simple sunt adesea asimptomatice și sunt identificate incidental la radiografia toracică. Cu toate acestea, ei

Fig. 19.45 CT al aspergilomului în lobul superior stâng. Bila rotunjită fungică este separată de peretele cavității printr-un „halo" de aer.

poate provoca hemoptizie recurentă, care poate fi severă și pune viața în pericol. De asemenea, pot fi raportate caracteristici sistemice nespecifice, cum ar fi letargia și pierderea în greutate.

Bila fungică produce o opacitate asemănătoare unei tumori pe raze X, dar poate fi distinsă de un carcinom prin prezența unei semilună de aer între bila fungică și peretele superior al cavității. HRCT este mai sensibil (vezi Fig. 19.45). Precipitinele serice crescute la A. fumigatus sunt găsite practic la toți pacienții. Microscopia sputei demonstrează în mod obișnuit fragmente mici de hife și este de obicei pozitivă la cultură. Mai puțin de jumătate prezintă hipersensibilitate a pielii la extractele de A. fumigatus. Rareori, alte ciuperci filamentoase pot provoca micetom intracavitar și sunt identificate prin cultură.

management

Cazurile asimptomatice nu necesită tratament. Terapia antifungică specifică nu are valoare și steroizii pot predispune la invazie. Aspergiloamele complicate de hemoptizie trebuie excizate chirurgical. La cei inapți pentru operație, procedurile paliative variază de la instilarea locală de amfotericină B până la embolizarea arterei bronșice. Acesta din urmă poate fi utilizat pentru controlul hemoptiziei înainte de intervenția chirurgicală definitivă.

Aspergiloza pulmonara invaziva

Aspergiloza pulmonară invazivă (IPA) este cel mai frecvent o complicație a neutropeniei profunde cauzată de medicamente (în special imunosupresoare) și/sau de boală (Caseta 19.67).

Caracteristici clinice și investigații

IPA acută determină o pneumonie necrozantă severă și trebuie luată în considerare la orice pacient imunocompromis

| 19.67 Factori de risc pentru aspergiloza invazivă

Neutropenie: risc legat de durată și grad

Transplant de organe solide sau celule stem alogene

Terapie prelungită cu corticosteroizi în doze mari

Leucemie și alte afecțiuni maligne hematologice

Chimioterapia citotoxică

Boala HIV avansată

BPOC severă

Pacienți grav bolnavi din secțiile de terapie intensivă

Boala cronică granulomatoasă

Criterii de diagnosticare a aspergilozei pulmonare invazive probabile1

Factori gazdă

Antecedente recente de neutropenie (< 0,5 x 109/L timp de > 10 zile) legate temporal de debutul bolii fungice

Beneficiar al transplantului de celule stem alogene

Utilizarea prelungită a corticosteroizilor (minim mediu

0,3 mg/kg/zi prednisolon sau echivalent) timp de > 3 săptămâni (exclude AbPa)

Tratament cu alte suprimante imuno-celulare recunoscute, cum ar fi ciclosporină, blocante TNF-a, anticorpi monoclonali specifici (de exemplu alemtuzumab) sau analogi nucleozidici în ultimele 90 de zile

Deficiență imună severă moștenită, de exemplu boală granulomatoasă cronică sau deficiență imună combinată severă (p. 80)

Criterii clinice2

Prezența unuia dintre următoarele pe CT:

Leziuni dense, bine circumscrise, cu sau fără semn de halou

Semiluna de aer

Cavitate

Traheobronșită

Ulcerație traheobronșică, nodul, pseudomembrană, placă sau escară observată la bronhoscopie

Criterii micologice

Mucegai în spută, lichid BAL sau perie bronșică, indicată prin una dintre următoarele:

Recuperarea elementelor fungice care indică un mucegai de Aspergillus

Recuperarea prin cultură a unui mucegai de Aspergillus

Teste indirecte (detecția antigenului sau a constituenților peretelui celular)

Antigen galactomanan în plasmă, ser sau lichid BAL

|3-1,3-glucan detectat în ser (detectă alte specii de ciuperci, precum și Aspergillus)3

„Adaptat de la Organizația Europeană pentru Cercetare și Tratamentul Cancerului/Grupul de Studiu Micoze. 2Trebuie să fie în concordanță cu constatările micologice și să aibă legătură temporal cu episodul curent. 3 Poate fi util ca instrument de screening preliminar pentru aspergiloza invazivă.

care dezvoltă febră, simptome respiratorii noi (în special durere pleurală sau hemoptizie) sau frecare pleurală. Invazia vaselor pulmonare cauzează tromboză și infarct, iar răspândirea sistemică poate apărea la creier, inimă, rinichi și alte organe. Afectarea aspergilozei traheobronșice se caracterizează prin formarea de plăci fungice și ulcerații.

HRCT prezintă în mod caracteristic macronoduli (de obicei > 1 cm), care pot fi înconjurați de un „halo” de atenuare scăzută dacă sunt capturați devreme (< 5 zile). Cultura sau dovezile histopatologice de Aspergillus în țesuturile bolnave oferă un diagnostic definitiv, dar majoritatea pacienților sunt prea bolnavi pentru teste invazive precum bronhoscopia sau biopsia pulmonară. Alte investigații includ detectarea componentelor peretelui celular Aspergillus (galactomanan și P-1,3-glucan) în sânge sau lichid BAL și ADN-ul Aspergillus prin PCR. Diagnosticul este adesea dedus dintr-o combinație de caracteristici (caseta 19.68).

Management si prevenire

IPA are o rată de mortalitate ridicată, mai ales dacă tratamentul este întârziat. Tratamentul de elecție este voriconazolul. Agenții de linia a doua includ amfotericina lipozomală,

caspofungină sau posaconazol. Răspunsul poate fi evaluat clinic, radiologic și serologic (prin estimarea nivelului de galactomanan circulant). Recuperarea depinde de reconstituirea imună, care poate fi însoțită de mărirea și/sau cavitația nodulilor pulmonari.

Pacienții cu risc de Aspergillus (și alte infecții fungice) ar trebui să fie îngrijiți în încăperi cu filtre pentru particule de aer de înaltă eficiență (HEPA) și flux de aer laminar. În zonele cu un număr mare de spori, pacienții sunt sfătuiți să poarte o mască dacă se aventurează în afara camerei de spital. Posaconazolul (200 mg de 3 ori pe zi) sau itraconazolul (200 mg/zi) pot fi prescrise pentru profilaxia primară, iar pacienții cu antecedente de IPA certă sau probabilă trebuie luați în considerare pentru profilaxie secundară înainte de continuarea imunodepresiei.

Aspergiloza pulmonară cronică și subacută Aspergiloza pulmonară cronică (CPA) este o complicație neinvazivă indolentă a bolii pulmonare cronice, cum ar fi BPOC, tuberculoza, boala micobacteriană oportunistă sau boala pulmonară fibrotică. Poate fi asociat cu malnutriție, diabet sau boli hepatice și co-infecție cu micobacterii oportuniste. CPA poate imita tuberculoza, ducând la diagnosticul întârziat. Caracteristicile includ tuse (cu sau fără hemoptizie), scădere în greutate, anorexie și oboseală în luni sau ani, cu febră asociată, transpirații nocturne și markeri inflamatori

crescuti. Caracteristicile radiologice includ cavități cu pereți groși (predominant apicale), infiltrate pulmonare, îngroșare pleurală și, mai târziu, fibroză. S-au aplicat termenii necrozant cronic (CNPA), cavitar ("aspergilom complex") și aspergiloză pulmonară fibrozante, în funcție de caracteristicile predominante. Există o suprapunere între CNPA și aspergiloza „subacută” și „semi-invazivă”. Aspergiloza subacută este din ce în ce mai recunoscută la pacienții de terapie intensivă, în special la cei cu BPOC. Diagnosticul se pune printr-o combinație de examen radiologic, histopatologie, izolarea ciupercilor din tractul respirator și depistarea Aspergillus IgG în ser. Tratamentul implică de obicei cursuri prelungite nedefinite de itraconazol sau voriconazol, dar vindecarea este neobișnuită. Cel mai frecvent model este recidiva/remisia cronică cu deteriorare treptată. Intervenția chirurgicală este plină de complicații și trebuie evitată.

Alte infecții fungice

Mucormicoza (p. 384) se poate prezenta cu un sindrom pulmonar care nu se poate distinge clinic de IPA acută. Diagnosticul se bazează pe histopatologie (dacă este disponibilă) și/sau cultura organismului din țesutul bolnav. Principiile de tratament sunt ca și pentru alte forme de mucormicoză: corectarea factorilor predispozanți, terapia antifungică cu amfotericină B lipide în doză mare sau posaconazol și debridarea chirurgicală.

Histoplasmoza, coccidioidomicoza, blastomicoza si criptococoza sunt discutate la paginile 384-386.

TUMORILE BRONCHII SI PLAMANI

Cancerul pulmonar este cea mai frecventă cauză de deces prin cancer la nivel mondial, provocând 1,4 milioane de decese pe an

Povara cancerului pulmonar

Lovițe 900 000 de bărbați și 330 000 de femei în fiecare an

Reprezintă 18% din toate decesele cauzate de cancer

O creștere de peste trei ori a deceselor din 1950

Creșterea ratelor la femei: decesele de cancer pulmonar la femei sunt mai multe decât bărbații în unele țări nordice

A depășit cancerul de sân în mai multe țări, ceea ce îl face cea mai frecventă cauză de deces prin cancer la bărbați și femei

(Casa 19.69). Consumul de tutun este cauza majoră care poate fi prevenită. Așa cum consumul de tutun și ratele de cancer sunt în scădere în unele țări dezvoltate, atât fumatul, cât și cancerul pulmonar sunt în creștere în Europa de Est și în multe țări în curs de

dezvoltare. Marea majoritate a tumorilor din plămâni sunt carcinoame bronșice primare și, spre deosebire de multe alte tumori, prognosticul rămâne prost, cu mai puțin de 30% dintre pacienți supraviețuind la 1 an și 6-8% la 5 ani. Carcinoamele multor alte organe, precum și sarcoamele osteogene și alte sarcoame, pot provoca depozite pulmonare metastatice.

Tumori primare ale plămânilor

Etiologie

Fumatul este de departe cea mai importantă cauză a cancerului pulmonar. Se crede că este direct responsabil pentru cel puțin 90% din carcinoamele pulmonare, riscul fiind proporțional cu cantitatea fumată și cu conținutul de gudron al țigărilor. Rata mortalității cauzate de boală la fumătorii înrăiți este de 40 de ori mai mare decât la nefumătorii. Riscul scade lent după renunțarea la fumat, dar rămâne peste acesta la nefumători timp de mulți ani. Se estimează că 1 din 2 fumători moare din cauza unei boli legate de fumat, aproximativ jumătate la vârsta mijlocie. Efectul fumatului „pasiv” este mai dificil de cuantificat, dar în prezent se consideră că este un factor în 5% din toate decesele cauzate de cancer pulmonar. Expunerea la radon natural este un alt risc. Incidența cancerului pulmonar este puțin mai mare în locuitorii urbani decât în mediul rural, ceea ce poate reflecta diferențe de poluare atmosferică (inclusiv fumul de tutun) sau ocupație, deoarece o serie de materiale industriale sunt asociate cu cancerul pulmonar (p. 266). În ultimii ani, legătura puternică dintre fumat și sănătatea proastă a determinat multe guverne occidentale să legifereze împotriva fumatului în locuri publice, iar prevalența fumatului și unele boli legate de fumat sunt deja în scădere în aceste țări (p. 100).

Carcinom bronșic

Incidența carcinomului bronșic a crescut dramatic în cursul secolului al XX-lea ca rezultat direct al epidemiei de tutun (Fig. 19.46). La femei, prevalența fumatului și decesele cauzate de cancer pulmonar continuă să crească, iar acum mai multe femei mor de cancer pulmonar decât cancerul de sân în SUA și Marea Britanie.

Patologie

Carcinoamele bronșice apar din epiteliul bronșic sau din glandele mucoase. Tipurile comune de celule sunt enumerate în Caseta 19.70. Când tumora apare într-o bronhie mare, simptomele apar devreme, dar tumorile care provin dintr-o bronhie periferică pot crește foarte mari fără

producând simptome, ducând la diagnosticare întârziată. Tumorile scuamoase periferice pot suferi necroză centrală și cavitație și pot semăna cu un abces pulmonar la radiografie (Fig. 19.47). Carcinomul bronșic poate implica pleura direct sau prin răspândire limfatică și se poate extinde în peretele toracic, invadând nervii intercostali sau plexul brahial și provocând durere. Răspândirea limfatică la ganglionii limfatici mediastinali și supraclaviculari apare adesea înainte de diagnosticare. Metastazele transmise prin sânge apar cel mai frecvent în ficat, oase, creier, suprarenale și piele. Chiar și o tumoare primară

mică poate provoca depozite metastatice larg răspândite și aceasta este o caracteristică specială a cancerelor pulmonare cu celule mici.

Caracteristici clinice

Cancerul pulmonar se prezintă în multe moduri diferite, reflectând efectele tumorale locale, metastatice sau paraneoplazice.

Tuse. Acesta este cel mai frecvent simptom precoce.

Este adesea uscată, dar infecția secundară poate provoca spută purulentă. O modificare a caracterului tusei unui fumător, în special dacă este asociată cu alte simptome noi, ar trebui să ridice întotdeauna suspiciunea de carcinom bronșic.

Hemoptizie. Hemoptizia este frecventă, în special în cazul tumorilor bronșice centrale. Deși poate fi cauzată de infecția bronșică, hemoptizia în a

fumătorul trebuie întotdeauna investigat pentru a exclude un carcinom bronșic. Ocazional, tumorile centrale invadează vasele mari, provocând hemoptizie bruscă masivă care poate fi fatală.

• Obstrucție bronșică. Aceasta este o altă prezentare comună, iar manifestările clinice și radiologice (Figurile 19.48 și 19.5, p. 650; Caseta 19.71) depind de locul și amploarea obstrucției, de orice infecție secundară și de amploarea bolii pulmonare coexistente. Obstrucția completă provoacă colapsul unui lob sau plămân, cu dificultăți de respirație, deplasare mediastinală și totuși la percuție cu zgomote respiratorii reduse. Obstrucția bronșică parțială poate provoca o respirație șuierătoare monofonică, unilaterală, care nu reușește să se elimine

Deplasarea traheei, a inimii și a altora; structuri mediastinale la dreapta

Poziția hemidiafragmului drept ridicat (neobservată pe radiografie toracică)

Fig. 19.48 Colapsul plămânului drept: efecte asupra structurilor învecinate. [A] Radiografia toracică. [B] Sunt evidențiate anomaliile tipice.

Carcinom bronșic sau adenom

Ganglioni limfatici traheobronșici măriți (maligni sau tuberculoși)

Corpi străini inhalați (în special plămânul drept)

Gipsuri sau dopuri bronșice constând din mucus inspiciat sau cheag de sânge (în special astm, fibroză chistică, hemoptizie, debilitate)

Colecții de mucus sau mucop reținute în bronhii ca urmare a expectorației ineficiente (în special postoperator după o intervenție chirurgicală abdominală)

Rar

Anevrism de aortă

Atriul stâng uriaș

Revărsat pericardic

Atrezie bronșică congenitală

Strictura bronșică fibroasă (de exemplu, după tuberculoză sau intervenție chirurgicală bronșică/transplant pulmonar) cu tuse și, de asemenea, poate afecta drenajul secrețiilor pentru a provoca pneumonie sau abces pulmonar ca problemă prezentă. Pneumonia care reapare în același loc sau care răspunde lent la tratament, în special la un fumător, ar trebui să sugereze întotdeauna un carcinom bronșic subiacent. Stridorul (un zgomot inspirator aspru) apare atunci când laringele, traheea sau o bronhie principală sunt îngustate de tumora primară sau prin compresia de la mărirea malignă a ganglionilor limfatici subcarinali și paratraheali.

Dificultăți de respirație. Dificultățile respiratorii pot fi cauzate de colaps sau pneumonie sau de tumoră care provoacă un revărsat pleural mare sau comprimarea unui nerv frenic și duce la paralizie diafragmatică.

Durerea și captarea nervilor. Durerea pleurală indică de obicei o invazie pleurală malignă, deși poate apărea cu infecție distală. Implicarea nervului intercostal provoacă durere în distribuția unui dermatom toracic. Carcinomul din apexul pulmonar poate provoca sindromul Horner (ptoza parțială ipsilaterală, enoftalmia, mioză și hipohidroza feței - p. 1172) din cauza implicării lanțului simpatic la sau deasupra ganglionului stelat. Sindromul Pancoast (durere în partea interioară a brațului, uneori cu pierdere musculară mică în mână) indică distrugerea malignă a rădăcinilor T1 și C8 în partea inferioară a plexului brahial de către o tumoră pulmonară apicală.

Răspândire mediastinală. Implicarea esofagului poate provoca disfagie. Dacă pericardul este invadat, pot apărea aritmii sau efuziune pericardică. Obstrucția venei cave superioare de către ganglioni maligni provoacă sufuzie și umflare a gâtului și a feței, edem conjunctival, dureri de cap și vene dilatate pe peretele toracic și se datorează cel mai frecvent carcinomului bronșic. Implicarea nervului laringian recurent stâng de către tumori la nivelul hilului stâng determină paralizia corzilor vocale, alterarea vocii și o tuse „bovină” (lipsită de caracterul exploziv normal). Ganglionii limfatici supraclaviculari pot fi măriți palpabil sau identificați cu ajutorul ultrasunetelor; dacă da, un aspirat cu ac poate oferi un mijloc simplu de diagnostic citologic.

Răspândire metastatică. Acest lucru poate duce la defecte neurologice focale, convulsii epileptice, modificări de personalitate, icter, dureri osoase sau noduli cutanați. Lasitudinea, anorexia și pierderea în greutate indică de obicei răspândirea metastatică.

Bâtă cu degetele. De multe ori se observă creșterea excesivă a țesutului moale al falangei terminale, care duce la curbura crescută a unghiilor și la fluctuația patului unghial (p. 644).

Osteoartropatie pulmonară hipertrofică (HPOA). Aceasta este o periostita dureroasă a tibiei distale, peroneuului, radiusului și ulnei, cu sensibilitate locală și, uneori, edem picant peste tibia anterioară. Razele X dezvăluie formarea de os nou subperiostal. Deși este cel mai frecvent asociat cu carcinomul bronșic, HPOA poate apărea cu alte tumori.

Efecte extrapulmonare non-metastatice (caseta 19.72). Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH, p. 438) și secreția ectopică de hormon adrenocorticotrofic (p. 774) sunt de obicei asociate cu cancerul pulmonar cu celule mici. Hipercalcemia poate indica os malign

Endocrin (cap. 20)

Secreție inadecvată a hormonului antidiuretic care provoacă hiponatremie

Secreție ectopică de hormon adrenocorticotrofic

Hipercalcemie datorată secreției de peptide legate de hormonul paratiroidian

Sindrom carcinoid (pag. 889)

Ginecomastie

Neurologic (cap. 26)

Polineuropatia

Mielopatie

Degenerescenta cerebeloasa

Miastenia (sindromul Lambert-Eaton, p. 1227)

Alte

Cluburi digitale

Osteoartropatie pulmonară hipertrofică

Sindromul nefrotic

Polimiozita si dermatomiozita

Eozinofilie

distrugerea sau producerea de peptide asemănătoare hormonilor de către o tumoare. Sindroamele neurologice asociate pot apărea cu orice tip de carcinom bronșic.

Investigatii

Principalele scopuri ale investigației sunt confirmarea diagnosticului, stabilirea tipului de celule histologice și definirea extinderii bolii.

Imagistica

Carcinomul bronșic produce o gamă largă de apariții pe radiografia toracică, de la colapsul lobar (vezi Fig. 19.5, p. 650) până la leziuni în masă, efuziune sau distrugerea malignă a coastei (Fig. 19.49 și Caseta 19.73). CT ar trebui efectuat devreme, deoarece poate evidenția răspândirea mediastinală sau metastatică și este util pentru planificarea procedurilor de biopsie: de exemplu, pentru a stabili dacă o tumoare este accesibilă prin bronhoscopie sau biopsie percutanată ghidată de CT.

Biopsie și histopatologie

Aproximativ trei sferturi din tumorile pulmonare primare pot fi vizualizate și prelevate direct prin biopsie și periaj folosind un bronhoscop flexibil. Bronhoscopia permite şi o evaluare a operabilităţii, de la proximitatea tumorilor centrale de carina principală (Fig. 19.50).

Pentru tumorile care sunt prea periferice pentru a fi accesibile prin bronhoscop, randamentul spălărilor și periajelor bronhoscopice „oarbe" din zona afectată radiologic este scăzut, iar biopsia percutanată cu ac sub ghidaj CT sau ecografie este o modalitate mai sigură de a obține un diagnostic histologic. Există un risc mic de pneumotorax iatrogen, care poate împiedica procedura dacă există o BPOC coexistentă extinsă. La pacienţii care nu sunt apți pentru investigații invazive, citologia sputei poate evidenția celule maligne (Fig. 19.51), deși randamentul este scăzut.

La pacientii cu revarsate pleurale, aspiratia pleurala si biopsia este investigatia preferata. Acolo unde există facilităţi, toracoscopia crește randamentul permițând biopsii țintite sub vedere directă. La pacienţii cu boală metastatică, diagnosticul poate fi adesea confirmat

19.73 Prezentări radiologice frecvente ale carcinomului bronșic

Mărirea hilară unilaterală

Tumora centrală. Implicarea glandulare hilară. Cu toate acestea, o tumoare periferică în segmentul apical al unui lob inferior poate arăta ca o umbră hilară mărită pe radiografie PA

Opacitatea pulmonară periferică (p. 660)

De obicei neregulat, dar bine circumscris și poate conține cavitație neregulată. Poate fi foarte mare

Colaps pulmonar, lob sau segmentar

De obicei cauzată de tumora din interiorul bronhiilor, ducând la ocluzie. Colapsul pulmonar se poate datora comprimării bronhiei principale de către glandele limfatice mărite

Revărsat pleural

De obicei indică invazia tumorală a spațiului pleural; foarte rar, o manifestare a infecției în țesutul pulmonar colaps distal de un carcinom bronșic

Lărgirea mediastinului, umbra cardiacă mărită, ridicarea unui hemidiafragm

Limfadenopatia paratraheală poate determina lărgirea mediastinului superior. Un revărsat pericardic malign va determina mărirea umbrei cardiace. Dacă un hemidiafragm ridicat este cauzat de paralizia nervului frenic, screening-ul va arăta că acesta se mișcă paradoxal în sus atunci când pacientul adulmecă

M Distrugerea coastelor

Invazia directă a peretelui toracic sau răspândirea metastatică prin sânge poate provoca leziuni osteolitice ale coastelor

prin aspirare cu ac sau biopsie a ganglionilor limfatici afectați, leziuni ale pielii, ficatului sau măduvei osoase.

Stadializare pentru a ghida tratamentul

Înclinația cancerului pulmonar cu celule mici de a metastaza precoce dictează că pacienții cu aceasta nu sunt de obicei potriviți pentru intervenția chirurgicală. La pacienții cu cancer non-microcelular, tratamentul adecvat și prognosticul sunt determinate de extinderea bolii, așa că este necesară o stadializare atentă. Scanarea CT este utilizată precoce pentru a detecta răspândirea locală sau la distanță evidentă. Ganglionii mediastinali superiori măriți pot fi prelevați folosind un bronhoscop echipat cu ecografie endobronșică (EBUS) sau prin mediastinoscopie. Nodurile din mediastinul inferior pot fi

prelevate prin peretele esofagian cu ajutorul ecografiei endoscopice. Imagistica combinată CT și PET (vezi Fig. 19.6, p. 651) este folosită din ce în ce mai mult pentru a detecta metastazele tumorale active metabolic. CT cap, scanarea osoasă cu radionuclizi, ecografie hepatică și biopsie de măduvă osoasă sunt, în general, rezervate pacienților cu dovezi clinice, hematologice sau biochimice de răspândire a tumorii la aceste locuri. Informațiile despre dimensiunea tumorii și răspândirea ganglionară și metastatică sunt apoi adunate pentru a atribui pacientul la unul dintre cele șapte grupuri de stadializare care determină managementul și prognosticul optim (Fig. 19.52). Sunt necesare teste fiziologice detaliate

pentru a evalua dacă funcția respiratorie și cardiacă a pacientului este suficientă pentru a permite un tratament agresiv.

management

Rezecția chirurgicală poartă cea mai bună speranță de supraviețuire pe termen lung, dar unii pacienți tratați cu radioterapie radicală și chimioterapie obțin și o remisiune prelungită sau vindecare. Din păcate, în peste 75% din cazuri, tratamentul cu scopul de a vindeca nu este posibil sau este inadecvat din cauza răspândirii extinse sau a comorbidității. Astfel de pacienți li se oferă terapie paliativă și cea mai bună îngrijire de susținere. Radioterapia și, în unele cazuri, chimioterapia pot ameliora simptomele dureroase.

Tratament chirurgical

Stadializarea preoperatorie precisă, împreună cu îmbunătățirea îngrijirii chirurgicale și postoperatorii, oferă acum rate de supraviețuire la 5 ani de peste 75% în stadiul I (N0, tumoră limitată în pleura viscerală) și de 55% în stadiul II, care include rezecția la pacienții cu afectare ipsilaterală a ganglionilor peribronșici sau hilare.

Radioterapie

Deși mult mai puțin eficientă decât intervenția chirurgicală, radioterapia radicală poate oferi supraviețuire pe termen lung la pacienții selectați cu boală localizată la care comorbiditatea exclude intervenția chirurgicală. Radioterapia radicală este de obicei combinată cu chimioterapia atunci când sunt implicați ganglionii limfatici (stadiul III). Radioterapia foarte țintită (stereotactică) poate fi administrată în 3-5 tratamente pentru leziuni mici.

Cea mai mare valoare a radioterapiei este totuși în atenuarea complicațiilor dureroase, cum ar fi superioare

Fig. 19.52 Stadiul tumorii și supraviețuirea la 5 ani în cancerul pulmonar fără celule mici. Figura arată relația dintre extinderea tumorii (dimensiune, starea ganglionilor limfatici și metastaze) și prognosticul mediu (% supraviețuire la 5 ani pentru fiecare stadiu clinic). Adaptare după Detterbeck 2009 - vezi p. 732.

obstrucția venei cave, hemoptizie recurentă și durere cauzată de invazia peretelui toracic sau de depozitele metastatice ale scheletului. Obstrucția traheei și a bronhiilor principale poate fi, de asemenea, ameliorată temporar. Radioterapia poate fi utilizată împreună cu chimioterapia în tratamentul carcinomului cu celule mici și este deosebit de eficientă în prevenirea dezvoltării metastazelor cerebrale la pacienții care au avut un răspuns complet la chimioterapie (p. 277).

Chimioterapia

Tratamentul carcinomului cu celule mici cu combinații de medicamente citotoxice, uneori în combinație cu radioterapie, poate crește supraviețuirea medie de la 3 luni la mult peste un an. Utilizarea combinațiilor de medicamente chimioterapeutice necesită abilități considerabile și ar trebui să fie supravegheată de echipe de medici oncologi clinici și asistente medicale de specialitate. Chimioterapia combinată duce la rezultate mai bune decât tratamentul cu un singur agent. Cicluri regulate de terapie, inclusiv combinații de ciclofosfamidă intravenoasă, doxorubicină și vincristină sau cisplatină și etoposidă intravenoasă sunt utilizate în mod obișnuit. În general, chimioterapia este mai puțin eficientă în cancerele bronșice fără celule mici. Cu toate acestea, studiile la astfel de pacienți care utilizează regimuri de chimioterapie pe bază de platină au arătat o rată de răspuns de 30% asociată cu o mică creștere a supraviețuirii. Unele tumori pulmonare fără celule mici, în special adenocarcinoamele, poartă mutații detectabile în gena receptorului factorului de creștere epidermic (EGFR). Pacienții cu aceste mutații răspund în special la inhibitorii tirozin kinazei gefitinib și erlotinib.

În carcinomul cu celule non-mici, există unele dovezi că chimioterapia administrată înainte de intervenția chirurgicală poate crește supraviețuirea și poate în mod eficient „în stadiul inferior" a bolii cu răspândire ganglionară limitată. S-a dovedit acum că chimioterapia postoperatorie crește ratele de supraviețuire atunci când probele operatorii arată implicarea ganglionilor de către tumoră.

Greața și vărsăturile sunt efecte secundare frecvente ale chimioterapiei și sunt cel mai bine tratate cu antagoniști ai receptorilor 5-HT3 (p. 289).

Terapie cu laser și stentare

Atenuarea simptomelor cauzate de obstrucția majoră a căilor respiratorii poate fi obținută la pacienții selectați folosind tratament cu laser bronhoscopic pentru a curăța țesutul tumoral și pentru a permite reaerarea plămânului colaps. Cele mai bune rezultate se obțin în tumorile bronhiilor principale. Stenturile endobronșice pot fi utilizate pentru a menține permeabilitatea căilor respiratorii în fața compresiei extrinseci de către ganglioni maligni.

Aspecte generale ale managementului

Cele mai bune rezultate se obțin atunci când cancerul pulmonar este gestionat în centre de specialitate de către echipe multidisciplinare, inclusiv oncologi, chirurgi toracici, medici respiratori și asistente medicale de specialitate. Comunicarea eficientă, ameliorarea durerii și atenția la dietă sunt importante. Tumorile pulmonare pot provoca depresie și anxietate semnificative clinic, iar acestea pot necesita terapie specifică. Managementul manifestărilor endocrine nemetastatice este descris în capitolul 20. Când este prezent un revărsat pleural malign, trebuie încercată drenarea cavității pleurale folosind un dren intercostal; cu condiția să se reexpandeze complet plămânul, pleurodeza cu un agent sclerozant, cum ar fi talcul, trebuie efectuată pentru a preveni revărsatul recurent.

Prognoză

Prognosticul general în carcinomul bronșic este foarte prost, aproximativ 70% dintre pacienți decedând într-un an de la diagnostic și doar 6-8% dintre pacienți supraviețuind la 5 ani de la diagnostic. Cel mai bun prognostic este în cazul tumorilor cu celule scuamoase bine diferențiate care nu au metastazat și sunt susceptibile de rezecție chirurgicală. Caracteristicile clinice și prognosticul unor tumori pulmonare benigne și maligne mai puțin frecvente sunt prezentate în Caseta 19.74.

Tumori secundare ale plămânilor

Depozitele metastatice transmise prin sânge în plămâni pot fi derivate din multe tumori primare, în special cele ale sânului, rinichilor, uterului, ovarelor, testiculelor și tiroidei. Depozitele secundare sunt de obicei multiple și bilaterale. Adesea nu sunt simptome respiratorii iar diagnosticul se pune la examenul radiologic. Dificultățile respiratorii pot apărea dacă o cantitate considerabilă de țesut pulmonar a fost înlocuită cu o tumoră metastatică.

La pacientii cu carcinom de san, stomac, intestin, pancreas sau bronhii se poate dezvolta infiltratie limfatica. „Carcinomatoza limfangitică” cauzează dificultăți respiratorii severe și rapid progresive asociate cu hipoxemie marcată. Radiografia toracică arată umbrire pulmonară difuză care iradiază din regiunile hilare, adesea asociată cu linii septale, iar CT demonstrează septuri interlobulare îngroșate poligonale caracteristice. Reducerea lipsei de aer cu opiacee poate ajuta (p. 289).

Tumori ale mediastinului

Figura 19.53 prezintă cele patru compartimente majore ale mediastinului, iar Caseta 19.75 enumeră cauzele probabile ale unei mase mediastinale în fiecare locație.

Tumorile benigne și chisturile mediastinului sunt adesea diagnosticate atunci când o radiografie toracică este efectuată dintr-un alt motiv. În general, nu invadează structurile vitale dar pot provoca simptome prin comprimarea traheei sau a venei cave superioare. Un chist dermoid se poate rupe foarte ocazional într-o bronhie.

Tumorile maligne mediastinale se disting prin puterea lor de a invada și de a comprima structurile din jur. Ca rezultat, chiar și o tumoare malignă mică poate produce simptome, deși mai frecvent tumora a atins o dimensiune considerabilă înainte de a se întâmpla acest lucru (Caseta 19.76). Cea mai frecventă cauză este metastazele ganglionilor mediastinali din carcinomul bronhogen, dar limfoamele, leucemia, tumorile timice maligne și tumorile cu celule germinale pot provoca caracteristici similare. Anevrismele aortice și innominate au trăsături distructive asemănătoare cu cele ale tumorilor maligne mediastinale.

19.76 Caracteristicile clinice ale invaziei mediastinale maligne

19.75 Cauzele unei mase mediastinale

Traheea și bronhiile principale

• Stridor, dispnee, tuse, colaps pulmonar

Esofag

• Disfagie, deplasare esofagiană sau obstrucție la examenul de deglutiție cu bariu

Nervul frenic

Paralizia diafragmatică

Nervul laringian recurent stâng

Paralizie a corzii vocale stângi cu răgușeală și tuse „bovină”.

Trunchi simpatic

sindromul Horner

vena cavă superioară

Obstrucție SVC: distensie nepulsatilă a venelor gâtului, edem subconjunctival și edem și cianoză la nivelul capului, gâtului, mâinilor și brațelor. Vene anastomotice dilatate pe peretele toracic

Pericard

• Pericardită și/sau revărsat pericardic

19

Tiroidă retrosternală

Timusul

Marginea inferioară a manubrium sterni

Teratom

Dermoid

Fig. 19.53 Diviziunile mediastinului. (1) Mediastin superior. (2) Mediastinul anterior. (3) Mediastinul mijlociu. (4) Mediastinul posterior. Sunt ilustrate, de asemenea, siturile celor mai frecvente tumori mediastinale. Din Johnson 1986 - vezi p. 732.

Caracteristici comune bolilor pulmonare parenchimatoase difuze

Prezentare clinică

Tuse: de obicei uscată, persistentă și supărătoare

Dificultăți de respirație: de obicei progresivă lent; debut insidios; acută în unele cazuri

Constatările examinării

Tropit: de obicei bilateral și bazal

Clubbing: frecventă în fibroza pulmonară idiopatică, dar observată și la alte tipuri, de exemplu azbestoza

Cianoza centrala si semne de insuficienta cardiaca dreapta in boala avansata

Radiologie

Radiografia toracică: de obicei, volume mici ale plămânilor cu umbră reticulonodular, dar pot fi normale în boala precoce sau limitată

HRCT: combinații de modificări de sticlă șlefuită, umbrire reticulonodulară, chisturi în fagure și bronșiectazie de tracțiune, în funcție de stadiul bolii

Funcția pulmonară

Defect ventilator de obicei restrictiv cu volume pulmonare reduse și transfer afectat de gaze; testele de efort evaluează toleranța la efort și scăderea SaO2 legată de efort

Investigatii

O tumoare mediastinală benignă apare, în general, pe radiografia toracică ca o opacitate mediastinală ascuțit circumscrisă, care invadează unul sau ambele câmpuri pulmonare (Fig. 19.54). CT (sau RMN) este investigația de elecție pentru tumorile mediastinale (de exemplu, vezi Fig. 20.11B, p. 753). O tumoră mediastinală malignă are rareori o margine clar definită și adesea se prezintă ca o lărgire generală a mediastinului.

Bronhoscopia poate evidenția un carcinom bronșic primar care provoacă limfadenopatie mediastinală. Ecografia endobronșică poate fi utilizată pentru a ghida prelevarea maselor peribronșice. Mediastinul posterior poate fi fotografiat și biopsiat prin intermediul esofagului folosind ultrasunete endoscopice (p. 651).

Mediastinoscopia sub anestezie generală poate fi utilizată pentru vizualizarea și biopsia maselor din mediastinul superior și anterior, dar explorarea chirurgicală a toracelui, cu îndepărtarea unei părți sau a întregii tumori, este adesea necesară pentru a obține un diagnostic histologic.

management

Tumorile mediastinale benigne trebuie îndepărtate chirurgical, deoarece majoritatea produc simptome mai devreme sau mai târziu. Chisturile se pot infecta, în timp ce tumorile neuronale au potențialul de a suferi o transformare malignă. Mortalitatea operatorie este scăzută în absența bolilor cardiovasculare coexistente, BPOC sau a vârstei extreme.

BOLI PULMONARE INTERSTIȚIALE ȘI INFILTRATIVĂ

Boala pulmonară parenchimatoasă difuză

Bolile pulmonare parenchimatoase difuze (DPLD) sunt un grup eterogen de afecțiuni care afectează parenchimul pulmonar (interstitiul) și/sau lumenul alveolar, care sunt adesea considerate colectiv, deoarece

Afecțiuni care imită boala pulmonară difuză parenchimoasă

Pneumonie virală

Pneumocystis jirovecii

Mycoplasma pneumoniae

Malignitate

Leucemie și limfom

Carcinomatoza limfatică

Metastaze multiple

Edem pulmonar Pneumonită de aspirație

împărtășesc un număr suficient de similarități clinice fiziologice și radiografice (caseta 19.77). Clasificarea actuală este prezentată în Figura 19.55 și potențialele diagnostice diferențiale în Caseta 19.78. Aceștia prezintă adesea o tuse care este de obicei uscată și supărătoare și dificultăți de respirație care sunt adesea insidioase la debut, dar ulterior necruțător progresive. Examenul fizic dezvăluie prezența crestăturilor inspiratorii și, în multe cazuri, se dezvoltă clubul digital. Testele funcției pulmonare arată de obicei un defect ventilator restrictiv în prezența unor volume mici ale plămânilor și transfer redus de gaze. Constatările radiografice tipice includ sticlă șlefuită și umbrire reticulonodulară în stadiile incipiente, cu progresie la chisturi de fagure și bronșiectazie de tracțiune. În timp ce aceste apariții pot fi observate pe o radiografie toracică „plată”, ele sunt cel mai ușor de apreciat la HRCT, care și-a asumat un rol central în evaluarea DPLD (Fig. 19.56).

Pneumonii interstițiale idiopatice

Pneumoniile interstițiale idiopatice reprezintă un subgrup major de DPLD care sunt grupate împreună deoarece

de etiologia lor necunoscută (Casa 19.79). Ele se disting adesea prin modelul histologic predominant pe biopsia tisulară; prin urmare, se face referire frecvent la ei prin descrierea lor patologică - de exemplu, pneumonie interstițială obișnuită sau pneumonie interstițială nespecifică. Cea mai importantă dintre acestea este fibroza pulmonară idiopatică.

Fibroza pulmonară idiopatică

Fibroza pulmonară idiopatică (FPI) este definită ca o pneumonie interstițială fibrozată progresivă de cauză necunoscută, care apare la adulți și asociată cu modelul histologic sau radiologic al pneumoniei interstițiale obișnuite (UIP). Diferențele importante includ bolile fibrozante cauzate de expunerea profesională, medicamentele sau bolile țesutului conjunctiv, care trebuie excluse printr-o anamneză atentă, examinare și investigare.

Caracteristicile histologice ale afecțiunii sugerează episoade repetate de afectare focală a epiteliului alveolar în concordanță cu un proces autoimun, dar etiologia rămâne evazivă; speculațiile au inclus expunerea la viruși (de exemplu, virusul Epstein-Barr), praf profesional (metal sau lemn), medicamente (antidepresive) sau reflux gastro-esofagian cronic. Cazurile familiale sunt rare, dar factorii genetici care controlează răspunsul inflamator și fibrotic sunt probabil să fie importanți. Există o asociere puternică cu fumatul.

Caracteristici clinice

FPI apare de obicei la adulții în vârstă și este mai puțin frecventă înainte de vârsta de 50 de ani. Odată cu apariția lui

scanarea CT pe scară largă, se poate prezenta ca o constatare incidentală la un individ altfel asimptomatic, dar, de obicei, se prezintă cu dificultăți de respirație progresivă (care poate fi insidioasă) și o tuse neproductivă. Simptomele constituționale sunt neobișnuite. Descoperirile clinice includ bătăi cu degetele și prezența unor crestături fine inspiratorii tardive bi-bazale, asemănătoare cu desfacerea Velcro.

Investigatii

Acestea sunt rezumate în Caseta 19.80. FPI stabilită va fi evidentă pe radiografia toracică ca lob bilateral inferior și umbrire reticulară subpleurală. Cu toate acestea, radiografia toracică poate fi normală la persoanele cu boală precoce sau limitată. HRCT demonstrează de obicei un model neregulat, predominant periferic, subpleural și bazal reticular și, în boala mai avansată, prezența chisturilor de tip fagure și a bronșiectaziei de tracțiune (Fig. 19.57). Când aceste caracteristici sunt prezente, HRCT are o valoare predictivă pozitivă ridicată pentru diagnosticul FPI și recurgerea la biopsie este rareori necesară. Aspectele HRCT pot fi, de asemenea, suficient de caracteristice pentru a sugera un diagnostic alternativ, cum ar fi pneumonita de hipersensibilitate (p. 719) sau sarcoidoza (p. 709). Prezența plăcilor pleurale poate sugera azbestoză (p. 718).

Testele funcției pulmonare arată în mod clasic un defect restrictiv cu volume pulmonare reduse și transfer de gaze. Cu toate acestea, volumele pulmonare pot fi păstrate la pacienții cu emfizem concomitent. Testele dinamice sunt utile pentru a documenta toleranța la efort și pentru a demonstra hipoxemia arterială indusă de efort, dar pe măsură ce IPF avansează, hipoxemia arterială și hipocapnia sunt prezente în repaus.

Bronhoscopia este rareori necesară, cu excepția cazului în care există o posibilitate semnificativă de infecție sau un proces malign; limfocitoza poate sugera pneumonită cronică de hipersensibilitate. Probele de țesut obținute prin biopsie pulmonară transbronșică sunt invariabil insuficiente pentru a fi de valoare și, dacă este necesar țesut, trebuie efectuată o biopsie pulmonară chirurgicală. Biopsia pulmonară trebuie luată în considerare în cazurile de incertitudine diagnostică sau cu caracteristici atipice. UIP este modelul histologic predominant

Investigații în boala pulmonară difuză parenchimoasă

Investigatii de laborator

Hemoleucograma completă: limfopenie la sarcoid; eozinofilie în eozinofiliile pulmonare și reacțiile medicamentoase; neutrofilie în pneumonita de hipersensibilitate

Ca2+: poate fi crescut în sarcoid

Lactat dehidrogenaza: poate fi crescută în alveolita activă

Enzima serică de conversie a angiotensinei: indicator nespecific al activității bolii la sarcoid

VSH și CRP: crescute nespecific

Screen autoimun: peptida citrulinată anticiclică (anti-CCP) și alți autoanticorpi pot sugera boala țesutului conjunctiv

Radiologie (vezi Caseta 19.77)

Funcția pulmonară (vezi Caseta 19.77)

Bronhoscopie

Lavaj bronhoalveolar: numărul diferențial de celule poate indica pneumonită sarcoidă și indusă de medicamente, eozinofilie pulmonară, pneumonită de hipersensibilitate sau pneumonie organizatoare criptogenă; util pentru a exclude infecția

Biopsie transbronșică: utilă în sarcoid și diferențial de malignitate sau infecție

Biopsie bronșică: utilă ocazional în sarcoid

Biopsie pulmonară torascopică video asistată (în cazuri selectate)

Permite clasificarea patologică: prezența corpurilor de azbest poate sugera azbestoză, silice în boala pulmonară fibrozată profesională

Alţii

Biopsie hepatică: poate fi utilă în sarcoidoză

Excreția urinară de calciu: poate fi utilă în sarcoidoză

întâlnite în IPF (Fig. 19.58). Cu toate acestea, se găsește și în azbestoză, pneumonie de hipersensibilitate, boli ale țesutului conjunctiv și reacții la medicamente.

Nu este neobișnuit să se identifice anticorpi antinucleari ușor pozitivi sau peptidă citrulinată anticiclică (anti-CCP), caz în care trebuie efectuate repetarea testelor serologice, deoarece boala pulmonară poate precede apariția bolii țesutului conjunctiv.

Tratamentul este dificil. Deși combinația de prednisolon, azatioprină și N-acetilcisteină a arătat o oarecare promisiune, studii ample sugerează că este în mare parte ineficientă. Au fost raportate, de asemenea, rezultate dezamăgitoare pentru studiile cu colchicină, interferon-y 1b, bosentan și etanercept. Sub rezerva unor investigații suplimentare, pirfenidona poate încetini rata declinului funcției pulmonare și, prin deducere, poate îmbunătăți mortalitatea. Rămâne sensibil să tratezi refluxul gastro-esofagian și să cauți și să tratezi

Fig. 19.57 Fibroza pulmonară idiopatică. [A] Radiografia toracică care arată umbră reticulonodular grosier bilateral, predominant în zona inferioară și periferică și plămâni mici. [B] Scanarea CT arată formarea în fagure și cicatrice, care este cel mai marcată periferic.

hipertensiune pulmonară, dar, acolo unde este posibil, tratamentul cu agenți experimentali în afara studiilor clinice nu trebuie încercat. Dacă este cazul, trebuie luat în considerare transplantul pulmonar. Oxigenul poate ajuta la dispneea, dar opiaceele pot fi necesare pentru a ameliora dispneea severă. Tratamentul optim pentru exacerbările acute este necunoscut, dar probabil că ar trebui utilizați corticosteroizi.

Istoria naturală este de obicei una de declin constant, dar unii pacienți sunt predispuși la exacerbări, care sunt însoțite de o deteriorare acută a dificultății respiratorii, schimburi de gaze perturbate și noi modificări de sticlă șlefuită sau consolidare pe HRCT. În boala avansată, cianoza centrală este detectabilă și pacienții pot dezvolta caracteristici ale insuficienței cardiace drepte. O supraviețuire medie de 3 ani este larg citată; cu toate acestea, rata de progresie a bolii variază considerabil, de la deces în câteva luni până la supraviețuire cu simptome minime pentru mulți ani. Testarea în serie a funcției pulmonare poate oferi informații utile de prognostic, conservarea relativă a funcției pulmonare sugerând o supraviețuire mai lungă și transferul de gaze afectat semnificativ și/sau

desaturarea în timpul efortului anunță un prognostic mai prost. Constatarea unui număr mare de focare fibroblastice la biopsie sugerează o deteriorare mai rapidă. FPI este asociată cu un risc crescut de carcinom pulmonar.

Pneumonie interstițială nespecifică

Tabloul clinic al pneumoniei interstițiale nespecifice fibrotice (NSIP) este similar cu cel al FPI, deși pacienții tind să fie femei și mai tineri în vârstă. Ca și în cazul UIP, afecțiunea se poate prezenta ca o afecțiune pulmonară idiopatică izolată, dar un model NSIP este adesea asociat cu boala țesutului conjunctiv, anumite medicamente, pneumonita cronică de hipersensibilitate și infecția cu HIV; trebuie avută grijă la identificarea acestor posibilități, deoarece afecțiunea pulmonară poate precede apariția bolii țesutului conjunctiv. Constatările HRCT sunt mai puțin specifice decât în cazul FPI și poate fi necesară o biopsie pulmonară. Prognosticul este semnificativ mai bun decât cel al FPI, în special în forma celulară a afecțiunii, iar rata mortalității pe 5 ani este de obicei mai mică de 15%.

Sarcoidoza

Sarcoidoza este o afecțiune granulomatoasă multisistemică, cu etiologie necunoscută, caracterizată prin prezența granuloamelor necazeizante (Fig. 19.59). Este mai des descrisă în părțile mai reci din nordul Europei. De asemenea, pare să fie mai frecventă și mai severă la aceștia

din mediul indian occidental sau asiatic, în timp ce eschimoșii, arabii și chinezii sunt rar afectați. Tendința sarcoidului de a se prezenta primăvara și vara a condus la speculații cu privire la rolul agenților infecțioși, inclusiv micobacterii, propionibacterii și viruși, dar cauza rămâne evazivă. Susceptibilitatea genetică este

Fig. 19.59 Sarcoidoza pulmonară. Histologie care arată granuloame necazeizante (săgeți).

susținut de gruparea familială; o serie de alele HLA de clasa II conferă protecție sau susceptibilitate la această afecțiune. Sarcoidoza apare mai rar la fumători.

Caracteristici clinice

Sarcoidoza este luată în considerare cu alte DPLD, deoarece peste 90% din cazuri afectează plămânii, dar afecțiunea poate implica aproape orice organ (Fig. 19.60 și Caseta 19.81). Sindromul Lofgren - o boală acută caracterizată prin eritem nodos, artropatie periferică, uveită, limfadenopatie hilară bilaterală (BHL), letargie și ocazional febră - este adesea

observată la femeile tinere. Alternativ, BHL poate fi detectat la o persoană altfel asimptomatică care efectuează o radiografie toracică în alte scopuri.

Prezentarea sarcoidozei

Asimptomatic: radiografie toracică anormală de rutină (~30%) sau teste anormale ale funcției hepatice

Simptome respiratorii și constituționale (20-30%)

Eritem nodos și artralgie (20-30%)

Simptome oculare (5-10%)

Sarcoid cutanat (inclusiv lupus pernio) (5%)

Limfadenopatie superficială (5%)

Altele (1%), de exemplu hipercalcemie, diabet insipid, paralizii ale nervilor cranieni, aritmii cardiace, nefrocalcinoză

Boala pulmonară se poate prezenta, de asemenea, într-o manieră mai insidioasă, cu tuse, dificultăți de efort și infiltrate radiografice; auscultatia toracica este adesea neremarcabila. Fibroza apare în 20% din cazurile de sarcoidoză pulmonară și poate provoca o pierdere silențioasă a funcției pulmonare. Boala pleurală este mai puțin frecventă, iar bătaia cu degetele nu este o caracteristică. Au fost raportate complicații precum bronșiectazie, aspergilom, pneumotorax, hipertensiune pulmonară și cor pulmonar, dar sunt rare.

Investigatii

Limfopenia este caracteristică, iar testele funcției hepatice pot fi ușor deranjate. Hipercalcemia poate fi prezentă (care reflectă creșterea formării calcitrolului - 1,25-dihidroxivitamina D3 - de către macrofagele alveolare), în special dacă pacientul a fost expus la lumina puternică a soarelui. Se poate observa și hipercalciurie și poate duce la nefrocalcinoză. ACE seric poate oferi un marker nespecific al activității bolii și poate ajuta la monitorizarea evoluției clinice. Radiografia toracică a fost utilizată pentru a stadializa sarcoid (Caseta 19.82). La pacienții cu infiltrate pulmonare, testarea funcției pulmonare poate evidenția un defect restrictiv însoțit de schimbul de gaze afectat. Testele de efort pot dezvălui desaturarea oxigenului. Bronhoscopia poate demonstra un aspect „pietruns” al mucoasei, iar biopsia bronșică și transbronșică evidențiază de obicei granuloame necaseificante. Lichidul BAL conține de obicei un raport crescut de celule T CD4:CD8. Aspectele caracteristice HRCT includ opacități reticulonodulare care urmează o distribuție perilimfatică, centrată pe fasciculele bronhovasculare și zonele subpleurale.

Apariția eritemului nodos cu BHL pe radiografie toracică este adesea suficientă pentru un diagnostic sigur, fără a se recurge la o biopsie tisulară. În mod similar, poate fi acceptată și o prezentare tipică cu caracteristici clasice HRCT. În caz contrar, diagnosticul trebuie

confirmat prin examinarea histologică a organului implicat. Prezența anergiei (de exemplu la testele cutanate la tuberculină) poate susține diagnosticul.

management

Pacienții care prezintă o boală acută și eritem nodos sunt tratați cu AINS și, dacă boala este

Modificări ale razelor X toracice în sarcoidoză

Stadiul I: BHL (de obicei simetric); ganglionii paratraheali adesea măriți

• Adesea asimptomatic, dar poate fi asociat cu eritem nodos și artralgie. Majoritatea cazurilor se rezolvă spontan în decurs de 1 an

Stadiul II: BHL și infiltrate parenchimatoase

• Pacienții pot prezenta dificultăți de respirație sau tuse. Majoritatea cazurilor se rezolvă spontan

Stadiul III: infiltrate parenchimatoase fără BHL

Boala este mai puțin probabil să se rezolve spontan

Stadiul IV: fibroza pulmonara

Poate provoca progresia spre insuficiență ventilatorie, hipertensiune pulmonară și cor pulmonar

(BHL = limfadenopatie hilară bilaterală)

Corticosteroizi sistemici în sarcoidoza pulmonară

„Glucocorticoizii administrați pe cale orală timp de 6-24 de luni îmbunătățesc aspectul și simptomele radiografiei toracice, dar există puține dovezi ale unei îmbunătățiri a funcției pulmonare și nu există date privind urmărirea după 2 ani”.

• Paramothayan NS, et al. Corticosteroizi pentru sarcoidoza pulmonară. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2005, numărul 2. Art. nr.: CD001114.

severă, o cură scurtă de corticosteroizi. Majoritatea pacienților se bucură de remisie spontană și astfel, dacă nu există dovezi de afectare a organelor, terapia sistemică cu corticosteroizi poate fi întreruptă timp de 6 luni. Cu toate acestea, prednisolonul (la o doză inițială de 20-40 mg/zi) trebuie început imediat în prezența hipercalcemiei, a insuficienței pulmonare, a insuficienței renale și a uveitei (caseta 19.83). Steroizii topici pot fi utili în cazurile de uveită ușoară, iar corticosteroizii inhalatori au fost utilizați pentru a scurta durata utilizării sistemice a corticosteroizilor în sarcoizii parenchimatoși asimptomatic.

Pacienții trebuie avertizați că lumina puternică a soarelui poate precipita hipercalcemie și poate pune în pericol funcția renală.

Caracteristicile care sugerează o perspectivă mai puțin favorabilă includ vârsta de peste 40 de ani, etnia afro-caraibiană, simptome persistente pentru mai mult de 6 luni, implicarea a mai mult de trei organe, lupus pernio și o radiografie toracică în stadiul III/IV. La pacienții cu boală severă, metotrexatul (10-20 mg/săptămână), azatioprina (50-150 mg/zi) și utilizarea inhibitorilor specifici ai factorului de necroză tumorală (TNF)-a (p. 1102) au fost eficiente. Clorochina, hidroxiclorochina și talidomida în doză mică pot fi utile în sarcoid cutanat cu afectare pulmonară limitată. Pacienții selectați pot fi îndrumați pentru luarea în considerare a unui singur transplant pulmonar. Mortalitatea globală este scăzută (1-5%) și reflectă de obicei afectarea cardiacă sau fibroza pulmonară.

Boli pulmonare datorate bolii inflamatorii sistemice

Sindromul de insuficiență respiratorie acută

Vezi pagina 192.

Implicarea căilor respiratorii în afecțiunile țesutului conjunctiv

Complicațiile pulmonare ale bolii țesutului conjunctiv sunt frecvente și afectează căile respiratorii, alveolele, vascularizația pulmonară, mușchii diafragmei și peretelui toracic și peretele toracic însuși (caseta 19.84). În unele cazuri, boala pulmonară poate precede apariția tulburării țesutului conjunctiv. Asociațiile indirecte între tulburările țesutului conjunctiv și complicațiile respiratorii includ cele datorate bolii altor organe, de exemplu trombocitopenia care provoacă hemoptizie; efectele toxice pulmonare ale medicamentelor utilizate pentru tratarea tulburării țesutului conjunctiv, de exemplu aur și metotrexat; și infecție secundară datorată bolii în sine, neutropenie sau regimuri de medicamente imunosupresoare.

Boala reumatoidă

Implicarea pulmonară în artrita reumatoidă este importantă, reprezentând aproximativ 10-20% din mortalitatea asociată afecțiunii (p. 1096). Majoritatea cazurilor apar în decurs de 5 ani de la diagnosticul reumatologic, dar manifestările pulmonare pot precede afectarea articulară în 10-20%. Fibroza pulmonară este cea mai frecventă manifestare pulmonară. Au fost descrise toate formele de boală interstițială, dar NSIP este probabil cea mai frecventă. Ocazional se observă o variantă rară de fibroză localizată a lobului superior și cavitație.

Revărsatul pleural este frecvent, în special la bărbații cu boală seropozitivă. Efuziunile sunt de obicei mici și unilaterale, dar pot fi mari și bilaterale. Majoritatea se rezolvă spontan. Testele biochimice arată un exudat cu niveluri de glucoză semnificativ reduse și LDH crescută. Efuziunile care nu se rezolvă spontan pot răspunde la un curs scurt de prednisolon oral (30-40 mg pe zi), dar unele devin cronice.

Nodulii pulmonari reumatoizi sunt de obicei asimptomatici și detectați accidental la imagistică. Ele sunt de obicei multiple și subpleurale în situs (Fig. 19.61). Nodulii solitari pot imita carcinomul bronșic primar și, atunci când sunt multipli, diagnosticele diferențiale includ boala metastatică pulmonară. Cavitația crește posibilitatea de tuberculoză și predispune la pneumotorax. Combinația dintre noduli reumatoizi și pneumoconioză este cunoscută sub numele de sindromul Caplan (p. 717).

Bronșita și bronșiectazia sunt ambele mai frecvente la pacienții reumatoizi. Rareori, se poate dezvolta afecțiunea potențial fatală numită bronșiolită obliterantă. Infecțiile bacteriene ale tractului respirator inferior sunt frecvente. Tratamentele administrate pentru artrita reumatoidă pot fi de asemenea relevante: terapia cu corticosteroizi predispune la infecții, metotrexatul poate provoca fibroză pulmonară, iar terapia anti-TNF a fost asociată cu reactivarea tuberculozei.

Lupus eritematos sistemic

Afectarea pleuropulmonară este mai frecventă în lupus decât în orice altă afecțiune a țesutului conjunctiv și poate fi o problemă prezentă, caz în care este uneori.

Fig. 19.61 Noduli reumatoizi (necrobiotici). CT toracic chiar sub nivelul carinei principale arătând aspectul tipic al nodulilor pleurali periferici. Nodulul din lobul inferior stâng prezintă cavitație caracteristică.

atribuite incorect infectiei sau emboliei pulmonare. Până la două treimi dintre pacienți au episoade repetate de pleurezie, cu sau fără efuzii. Efuziunile pot fi bilaterale și pot implica și pericardul.

Cea mai gravă manifestare a lupusului este o alveolită acută, care poate fi asociată cu hemoragie alveolară difuză. Această afecțiune pune viața în pericol și necesită imunosupresie.

Fibroza pulmonară este o manifestare relativ neobișnuită a lupusului eritematos sistemic (LES). Unii pacienți cu LES prezintă dispnee de efort și ortopnee, dar fără semne evidente de fibroză pulmonară. Radiografia toracică relevă diafragme crescute, iar testarea funcției pulmonare arată volume pulmonare reduse. Această afecțiune a fost descrisă ca „plămâni care se micșorează” și a fost atribuită miopatiei diafragmatice.

Pacienții cu LES cu anticorpi antifosfolipidici prezintă un risc crescut de tromboembolism venos și pulmonar și necesită anticoagulare pe tot parcursul vieții.

Majoritatea pacienților cu scleroză sistemică (p. 1112) dezvoltă în cele din urmă fibroză pulmonară difuză; la necropsie, peste 90% au dovezi de fibroză pulmonară. La unii pacienți, este indolent, dar atunci când este progresiv, ca în FPI, timpul mediu de supraviețuire este de aproximativ 4 ani. Fibroza pulmonară este rară în varianta CREST a sclerozei sistemice progresive, dar se poate dezvolta hipertensiune pulmonară izolată.

Alte complicații pulmonare includ pneumoniile de aspirație recurente secundare bolii esofagiene. Rareori, scleroza pielii peretelui toracic poate fi atât de extinsă și cicatrizantă încât să restricționeze mișcarea peretelui toracic - aceasta constituie așa-numitul „piept ascuns”.

Eozinofilie pulmonară și vasculite

Eozinofilia pulmonară se referă la asocierea anomaliilor radiografice (de obicei pneumonice) și a eozinofiliei din sângele periferic. Termenul cuprinde un grup de tulburări de etiologie diferită (Caseta 19.85). Eozinofilele sunt celula predominantă recuperată în spută sau BAL, iar produsele eozinofile sunt probabil principalii mediatori ai leziunilor tisulare.

Pneumonie acută eozinofilă

Pneumonia acută eozinofilă este o boală febrilă acută (cu o durată mai mică de 5 zile) caracterizată prin infiltrate pulmonare difuze și insuficiență respiratorie hipoxică. Patologia este de obicei cea a leziunii alveolare difuze. Diagnosticul este confirmat de BAL, care demonstrează în mod caracteristic peste 25% eozinofile. Afecțiunea este de obicei idiopatică, dar ar trebui luate în considerare reacțiile medicamentoase. Corticosteroizii induc invariabil rezolvarea promptă și completă.

extrinseci (cauza cunoscuta)

Helminți: de exemplu Ascaris, Toxocara, Filaria

Medicamente: nitrofurantoină, acid para-aminosalicilic (PAS), sulfasalazină, imipramină, clorpropamidă, fenilbutazonă

Ciuperci: de exemplu Aspergillus fumigatus care provoacă aspergiloză bronhopulmonară alergică (p. 697)

Intrinsecă (cauza necunoscută)

Pneumonie eozinofilă criptogenă

Sindromul Churg-Strauss, diagnosticat pe baza a > 4 dintre următoarele caracteristici:

Astm

Eozinofilie din sângele periferic > 1,5 x 109/L (sau > 10% din numărul total de celule albe)

Mononeuropatie sau polineuropatie

Infiltrate pulmonare

Boala sinusurilor paranazale

Vasculita eozinofilă la biopsia locului afectat

Sindromul hipereozinofil

Poliarterita nodoasă (p. 1117; rar)

Pneumonie cronică eozinofilă

Pneumonia eozinofilă cronică se prezintă de obicei într-o manieră insidioasă cu stare de rău, febră, scădere în greutate, dispnee și tuse neproductivă. Afecțiunea este mai frecventă la femeile de vârstă mijlocie. Aspectul clasic de radiografie toracică a fost asemănat cu negativul fotografic al edemului pulmonar cu umbrire parenchimatoasă bilaterală, periferică și predominant lobului superior. Numărul de eozinofile din sângele periferic este aproape întotdeauna foarte mare, iar ESR și IgE totale serice sunt crescute. BAL relevă o proporție mare de eozinofile în lichidul de spălare. Răspunsul la prednisolon (20-40 mg pe zi) este de obicei dramatic. Prednisolonul poate fi de obicei retras după câteva săptămâni fără recidivă, dar ocazional este necesară o terapie pe termen lung, cu doze mici.

Eozinofilie pulmonară tropicală

Eozinofilia pulmonară tropicală apare ca urmare a unei infecții filariale transmise de țânțari, cauzată de nematodul uman Wuchereria bancrofti sau Brugia malayi care locuiește în țesuturi. Afecțiunea se prezintă cu febră, scădere în greutate, dispnee și simptome asemănătoare astmului. Există o eozinofilie marcată în sângele periferic și creșterea IgE totale. Se observă titruri mari de anticorpi antifilarieni. Diagnosticul poate fi confirmat printr-un răspuns la tratamentul cu dietilcarbamazină (6 mg/kg/zi timp de 3 săptămâni). Eozinofilia pulmonară tropicală trebuie să fie distinsă de infecția cu Strongyloides stercoralis (p. 370), deoarece corticosteroizii pot provoca diseminarea care pune viața în pericol la acesta din urmă. Ascariaza („larva migrans”) și alte infestări cu anchilostoma sunt descrise în detaliu în Capitolul 13.

Granulomatoza cu poliangeita

Granulomatoza cu poliangeită (cunoscută și sub denumirea de granulomatoză Wegener) este o afecțiune rară vasculitică și granulomatoasă (p. 1118). Plămânul este de obicei implicat în forme sistemice ale afecțiunii, dar poate apărea și o formă pulmonară limitată.

Simptomele respiratorii includ tuse, hemoptizie și dureri în piept. Manifestările asociate ale căilor respiratorii superioare includ scurgeri nazale și cruste și otita medie. Febra, pierderea în greutate și anemia sunt frecvente. Caracteristicile radiologice includ noduli multipli și cavitația care pot semăna cu carcinomul primar sau metastatic sau cu un abces pulmonar. Biopsia tisulară confirmă modelul distinctiv al granuloamelor necrozante și al vasculitei necrozante. Alte complicații respiratorii ale granulomatozei cu poliangeită includ stenoza subglotică traheală și deformarea nasului șei. Diagnosticele diferențiale includ infecții micobacteriene și fungice și alte forme de vasculită pulmonară, inclusiv poliarterita nodosă (infarct pulmonar), poliangeita microscopică, sindromul Churg-Strauss (în care există o eozinofilie tisulară marcată și asociere cu astm bronșic), sarcoidă necrotizantă și granulomatozoidă granulomatozică. granulomatoza.

sindromul Goodpasture

Aceasta descrie asocierea dintre hemoragia pulmonară și glomerulonefrita, în care anticorpii IgG

se leagă de membranele bazale glomerulare sau alveolare (vezi Caseta 17.39, p. 499). Boala pulmonară precede de obicei afectarea renală și include infiltrate radiografice și hipoxie cu sau fără hemoptizie. Apare mai frecvent la bărbați și aproape exclusiv la fumători.

Boli pulmonare datorate iradierii și medicamentelor

Radioterapie

Direcționarea radioterapiei către anumite tumori este însoțită inevitabil de iradierea țesutului pulmonar normal. Deși eliberat în doze divizate, efectele sunt cumulative. Pneumonita acută cu radiații este de obicei observată în decurs de 6-12 săptămâni și se prezintă cu tuse și dispnee. Acest lucru se poate rezolva spontan, dar răspunde la tratamentul cu corticosteroizi. Fibroza interstițială cronică poate apărea câteva luni mai târziu cu simptome de dispnee de efort și tuse. Modificările sunt adesea limitate la zona iradiată, dar pot fi bilaterale. Fibroza stabilită după iradiere nu răspunde de obicei la tratamentul cu corticosteroizi. Efectele pulmonare ale radiațiilor (p. 277) sunt exacerbate de tratamentul cu medicamente citotoxice, iar fenomenul de „pneumonită de reamintire” descrie apariția leziunii radiațiilor într-o zonă iradiată anterior, când chimioterapia urmează radioterapie. Dacă pacientul supraviețuiește, există riscuri pe termen lung de cancer pulmonar.

Droguri

Medicamentele pot provoca o serie de afecțiuni pulmonare (caseta 19.86). Fibroza pulmonară poate apărea ca răspuns la o varietate de medicamente, dar este observată cel mai frecvent cu bleomicina, metotrexat, amiodarona și nitrofurantoina. Reacțiile pulmonare eozinofile pot fi cauzate și de medicamente. Patogenia poate fi o reacție imună similară cu

cea din pneumonita de hipersensibilitate, care atrage în mod specific un număr mare de eozinofile în plămâni. Acest tip de reacție este bine descris ca o reacție rară la o varietate de agenți antineoplazici (de exemplu bleomicina), antibiotice (de exemplu, sulfonamide), sulfasalazina și anticonvulsivantele fenitoină și carbamazepină. Pacienții prezintă de obicei dificultăți de aer, tuse și febră. Radiografia toracică arată în mod caracteristic umbre neuniforme. Majoritatea cazurilor se rezolvă complet la retragerea medicamentului, dar dacă reacția este severă, se poate obține o rezoluție rapidă cu corticosteroizi.

Medicamentele pot provoca, de asemenea, alte boli pulmonare, cum ar fi astmul, hemoragia pulmonară și bolile pleurale. Un sindrom asemănător SDRA de edem pulmonar acut non-cardiogen poate prezenta cu debut dramatic de dificultăți respiratorii, hipoxemie severă și semne de edem alveolar pe radiografia toracică. Acest sindrom a fost raportat cel mai frecvent în cazurile de supradozaj cu opiacee la dependenți de droguri (p. 219) dar și după supradozaj cu salicilați și, ocazional, după doze terapeutice de medicamente, inclusiv hidroclorotiazide și unii agenți citotoxici.

Boli pulmonare interstițiale rare

Vezi Caseta 19.88.

19.86 Boală respiratorie indusă de medicamente

Edem pulmonar noncardiogen (ARDS)

Hidroclorotiazidă

Trombolitice (streptokinaza)

IV-agoniști ai receptorilor adrenergici (de exemplu, pentru travaliu prematur)

Aspirină și opiacee (în supradozaj)

Alveolită non-eozinofilă

Amiodarona, flecainidă, aur, nitrofurantoină, agenți citotoxici - în special bleomicina, busulfan, mitomicina C, metotrexat, sulfasalazină

Eozinofilie pulmonară

Antimicrobiene (nitrofurantoina, penicilina, tetracicline, sulfonamide, acid nalidixic)

Medicamente utilizate în bolile articulațiilor (aur, aspirină, penicilamină, naproxen)

Medicamente citotoxice (bleomicina, metotrexat, procarbazina)

Medicamente psihotrope (clorpromazină, dosulepină, imipramină)

Anticonvulsivante (carbamazepină, fenitoină)

Altele (sulfasalazina, nadolol)

Boala pleurală

Bromocriptină, amiodarona, metotrexat, metisergidă

Inducerea LES - fenitoină, hidralazină, izoniazidă

Astm

Mecanisme farmacologice (^-blocante, agonişti colinergici, aspirină şi AINS)

Reacții idiosincratice (tamoxifen, dipiridamol)

Fibroza pulmonară idiopatică: cea mai frecventă boală pulmonară interstițială, cu prognostic mai prost.

Pneumonita cronică de aspirație: trebuie luată în considerare întotdeauna la pacienții vârstnici care prezintă umbrire bazală bilaterală la o radiografie toracică.

Granulomatoza cu poliangeită (granulomatoza Wegener): o afecțiune rară, dar mai frecventă la bătrânețe. Afectarea renală este mai frecventă la prezentare și problemele respiratorii superioare sunt mai puține.

Azbestoza: simptomele pot apărea doar la bătrânețe din cauza perioadei de latentă prelungită dintre expunere și boală.

Boala pulmonară interstițială indusă de medicamente: mai frecventă, probabil din cauza șansei crescute de expunere la mai multe medicamente.

Boală interstițială mai rară: sarcoidoză, hemosideroză pulmonară idiopatică, proteinoză alveolară și pneumonie eozinofilă sunt rareori prezente.

Creșterea dispneei: slăbiciunea musculară coexistentă, deformarea peretelui toracic (de exemplu, cifoza toracică) și decondiționarea pot exacerba dispneea asociată cu boala pulmonară interstițială.

Biopsie pulmonară chirurgicală: adesea inadecvată la cei foarte fragili. Prin urmare, un diagnostic depinde frecvent doar de constatările clinice și HRCT.

BOALA PLAMÂNĂ PROFESIONALĂ ȘI DE MEDIU

Rolul ocupației și al expunerii mediului în bolile pulmonare este un domeniu deosebit de important al medicinei respiratorii. Boala pulmonară profesională este frecventă și, pe lângă provocările diagnosticului și gestionării acesteia, implică adesea discuții despre locul de muncă și, în anumite circumstanțe, despre avocați. Multe țări încurajează înregistrarea cazurilor de boală pulmonară profesională.

Boala profesională a căilor respiratorii

Astmul profesional

Astmul ocupațional (OA) trebuie luat în considerare la orice persoană de vârstă activă care dezvoltă astm bronșic nou debut, în special dacă pacientul raportează o îmbunătățire a simptomelor de astm bronșic în perioadele departe de muncă, de exemplu în weekend și în vacanță. Lucrătorii din anumite ocupații par a fi expuși unui risc deosebit de ridicat (caseta 19.89) și afecțiunea este mai frecventă la fumători și la persoanele atopice. În funcție de intensitatea expunerii, simptomele astmatice se dezvoltă de obicei în primul an de angajare, dar sunt

Cel mai frecvent agenți cauzali raportați

precedat clasic de o perioadă latentă. Simptomele rinoconjunctivitei preced adesea dezvoltarea astmului. Când OA urmează expunerea la proteine cu greutate moleculară mare, sensibilizarea la agent poate fi demonstrată prin testarea pielii sau măsurarea IgE specifice. Confirmarea OA ar trebui căutată din testele funcției pulmonare, care implică de obicei înregistrarea în serie a debitului maxim la locul de muncă, de cel puțin 4 ori pe zi timp de cel puțin 3 săptămâni și, dacă este posibil, inclusiv o perioadă departe de muncă (Fig. 19.62). În anumite circumstanțe, sunt necesare teste de provocare specifice pentru a confirma diagnosticul.

Poate fi posibilă îndepărtarea lucrătorului din agentul implicat, dar atunci când acest lucru nu este fezabil,

luarea în considerare a echipamentului personal de protecție și a igienei la locul de muncă poate permite pacienților să-și păstreze locul de muncă și veniturile. Urmărirea de specialitate în astfel de situații este foarte recomandabilă. Un prognostic favorabil este indicat de un istoric scurt de simptome și de o funcție pulmonară normală la diagnostic. Acolo unde reducerea sau evitarea expunerii nu reușește să rezolve, managementul general nu diferă de cel al altor forme de astm.

Sindromul de disfuncție reactivă a căilor respiratorii

Sindromul de disfuncție reactivă a căilor respiratorii sau astmul acut indus de iritant se referă la dezvoltarea unui sindrom asemănător astmului persistent după inhalarea unui iritant al căilor respiratorii: de obicei, o singură expunere specifică la un gaz, fum, fum sau vapori în concentrații foarte mari. Testele funcției pulmonare arată obstrucția fluxului de aer și hiperreactivitatea căilor respiratorii, iar managementul este similar cu cel al astmului. Odată dezvoltată, afecțiunea persistă adesea, dar este obișnuit ca simptomele să se amelioreze de-a lungul anilor.

Boala pulmonară obstructivă cronică

În timp ce fumatul rămâne cea mai importantă cauză prevenibilă a BPOC, se recunoaște tot mai mult că alte particule și gaze nocive pot provoca sau agrava condiția. BPOC ocupațional este recunoscută la lucrătorii expuși la praf de cărbune, silice cristalină și cadmiu. În multe părți ale lumii în curs de dezvoltare, poluarea aerului din interior de la arderea combustibililor din biomasă în spații închise folosite pentru gătit contribuie la dezvoltarea BPOC.

bisinoză

Bisinoza apare la lucrătorii de la fabricile de bumbac și in care sunt expuși la brack de bumbac (frunze uscate și resturi vegetale). Poate să apară o formă acută a bolii, dar, mai tipic, bisinoza se dezvoltă după 20-30 de ani de expunere. Simptomele tipice includ senzație de apăsare în piept sau dificultăți de respirație, însoțite de o scădere a funcției pulmonare; în mod clasic, acestea sunt cele mai severe în prima zi a săptămânii de lucru („febra de luni”) sau la întoarcerea la muncă după o perioadă de absență. Pe măsură ce săptămâna avansează, simptomele se îmbunătățesc și scăderea funcției pulmonare devine mai puțin dramatică. Expunerea continuă duce la dezvoltarea simptomelor persistente și la o scădere progresivă a FEVi similar cu cea observată în BPOC.

Pneumoconioza

Pneumoconioza poate fi definită ca o alterare permanentă a structurii pulmonare datorită inhalării de praf mineral și a reacțiilor tisulare ale plămânului la prezența acestuia, excluzând bronșita și emfizemul (Caseta 19.90). Nu toate praful sunt patogene. De exemplu, siliciul este foarte fibrogen, în timp ce fierul (sideroza), staniul (stannoza) și bariul (baritoza) sunt aproape inerte. Beriliul provoacă o boală granulomatoasă interstițială similară cu sarcoidoza. În multe tipuri de pneumoconioză, este necesară o perioadă lungă de expunere la praf înainte de apariția modificărilor radiologice, iar acestea pot precede simptomele clinice. Cele mai importante pneumoconioze includ pneumoconioza lucrătorului cărbunelui, silicoza și azbestoza.

Pneumoconioza lucrătorului cărbunelui

Pneumoconioza lucrătorului cărbunelui (CWP) urmează inhalarea prelungită a prafului de cărbune. Macrofagele alveolare încărcate de praf se agregează pentru a forma macule în sau în apropierea centrului lobulului pulmonar secundar și apare o reacție fibrotică, care are ca

rezultat apariția unor leziuni fibrotice discrete împrăștiate. Clasificarea se bazează pe dimensiunea și întinderea nodularității radiografice. Pneumoconioza lucrătorului cărbunelui simplu (SCWP) se referă la apariția unor mici noduli radiografici la un individ altfel asimptomatic. SCWP nu afectează funcția pulmonară și, odată ce expunerea încetează, va progresa rareori. Fibroza masivă progresivă (PMF) se referă la formarea de mase conglomerate (în principal în lobii superiori), care pot cavita. Dezvoltarea

PMF este de obicei asociată cu tuse, spută care poate fi neagră (melanoptizie) și dificultăți de respirație. Aspectele radiografiei toracice pot fi confundate cu cancerul pulmonar, tuberculoza si granulomatoza cu poliangeita. PMF poate progresa chiar și după ce expunerea la praf de cărbune încetează și, în cazuri extreme, duce la insuficiență respiratorie și insuficiență ventriculară dreaptă.

Sindromul Caplan descrie coexistența poliartritei reumatoide și a nodulilor fibrotici rotunjiți de 0,5-5 cm în diametru. Ele prezintă caracteristici patologice similare cu un nodul reumatoid, inclusiv necroză centrală, histiocite palisante și o margine periferică de limfocite și celule plasmatice. Acest sindrom poate apărea și în alte tipuri de pneumoconioză.

Silicoză

Silicoza rezultă din inhalarea de siliciu cristalin, de obicei sub formă de cuarț, de către muncitorii care taie, șlefuiesc și lustruiesc piatra. Silicoza clasică este cea mai frecventă și se manifestă de obicei după 10-20 de ani de expunere continuă la silice, timp în care pacientul rămâne asimptomatic. Silicoza accelerată este asociată cu o durată mult mai scurtă de expunere la praf (de obicei 5-10 ani) și se poate prezenta încă de la 1 an de expunere; după cum sugerează și numele, urmează un curs mai agresiv. Expunerea intensă la praful foarte fin de silice cristalină poate provoca o boală mai acută - silicoproteinoza, similară cu proteinoza alveolară (vezi Caseta 19.88, p. 715).

Caracteristicile radiologice sunt similare cu cele ale pneumoconiozei lucrătorului cărbunelui, cu multiple opacități nodulare bine circumscrise de 3-5 mm, predominant în zonele medii și superioare. Pe măsură ce boala progresează, se poate dezvolta PMF (Fig. 19.63). Se spune că mărirea glandelor hilare cu un model de calcificare „coaja de ou" este caracteristică, dar este neobișnuită și nespecifică. Siliciul este foarte fibrogen și boala este de obicei progresivă, chiar și atunci când expunerea încetează; prin urmare, lucrătorul afectat ar trebui să fie întotdeauna îndepărtat de la expunerea ulterioară. Persoanele cu silicoză prezintă un risc crescut de tuberculoză (silicotuberculoză), cancer pulmonar și BPOC. Au fost de asemenea descrise asocieri cu boala renală și a țesutului conjunctiv.

Berilioza

Expunerea la beriliu este întâlnită în inginerie aeronautică și stomatologie. Prezența tusei, dispnei progresive, transpirații nocturne și artralgii la un lucrător expus la praf, fum sau vapori care conțin beriliu ar trebui să ridice suspiciuni de berilioză. Aspectele radiografice sunt similare ca tip și distribuție cu sarcoid, iar biopsia arată granuloame asemănătoare sarcoidelor. Diagnosticul poate fi confirmat prin teste specializate ale funcției limfocitelor.

Sideroza se referă la dezvoltarea unei pneumoconioze benigne de oxid de fier la sudori și alți muncitori ai turnătorii de fier. Baritoza poate fi observată la lucrătorii procesului de bariu și stanoza la rafinarea staniului; plămânul de hematită apare la minereul de fier și seamănă cu silicoza, dar pătează plămânul în roșu. Lustruitoarele cu diamante pot dezvolta boli ale metalelor dure; această afecțiune este similară cu UIP, dar patologia arată o pneumonie interstițială cu celule gigantice. Plămânul muncitorului cu floricele de porumb este o formă de bronșiolită obliterantă în urma ingerării diacetilului utilizat în aroma untului.

Boli pulmonare și pleurale legate de azbest

Azbestul este un silicat natural. Fibrele sale pot fi clasificate fie ca crizotil (azbest alb), care reprezintă 90% din producția mondială, fie ca serpentine (crocidolit sau azbest albastru și amosit sau azbest maro). Proprietățile sale favorabile de izolare termică și chimică au dus la utilizarea pe scară largă de către industria construcțiilor navale și a construcțiilor pe parcursul ultimei părți a secolului XX. Expunerea la azbest poate fi urmată de dezvoltarea atât a bolii pleurale, cât și a celor pulmonare, după o perioadă lungă de latență.

Plăci pleurale

Plăcile pleurale sunt cea mai frecventă manifestare a expunerii anterioare la azbest și sunt zone discrete circumscrise de fibroză hialină care pot apărea pe pleura parietală a peretelui toracic, diafragm, pericard sau mediastin. Ele sunt practic întotdeauna asimptomatice și sunt de obicei identificate ca o constatare accidentală la o radiografie toracică (Fig. 19.64) sau tomograf toracic, în special atunci când sunt parțial calcifiate. Ele nu provoacă nicio afectare a funcției pulmonare și sunt benigne.

Fig. 19.64 Plăci pleurale benigne legate de azbest. Radiografia toracică care arată plăci pleurale calcificate extinse (aspect „ceară de lumânare” - săgeți), marcate în special pe diafragmă și pe suprafețele pleurale laterale.

Se estimează că pleurezia benignă a azbestului apare la aproximativ o cincime dintre lucrătorii din azbest, dar multe episoade sunt subclinice și trec neraportate. Când sunt simptomatici, pacienții prezintă caracteristici de pleurezie, inclusiv febră ușoară și tulburări sistemice. Diagnosticul necesită excluderea altor cauze cunoscute de pleurezie și revărsat pleural. Episoadele repetate pot fi urmate de dezvoltarea unei îngroșări pleurale difuze (viscerale).

Îngroșare pleurală difuză

Îngroșarea pleurală difuză (DPT) afectează pleura viscerală și, dacă este suficient de extinsă, poate provoca afectarea restrictivă a funcției pulmonare, dispneea la efort și, ocazional, dureri toracice persistente. Aspectele tipice ale DPT la radiografia toracică includ îngroșarea pleurei de-a lungul peretelui toracic și obliterarea unghiurilor costofrenice. Manifestările precoce ale DPT, inclusiv benzile parenchimatoase, pot fi detectate prin CT (Fig. 19.65). Ocazional, contracția pleurei viscerale are ca rezultat dezvoltarea „atelectaziei rotunde". Nu există tratament și afecțiunea poate progresa la aproximativ o treime dintre persoane. În cazuri excepțional de severe, poate fi luată în considerare decorticarea chirurgicală. Poate fi necesară o biopsie pleurală pentru a exclude mezoteliom.

Fig. 19.65 CT toracic care arată îngroșarea pleurală pe partea dreaptă și o bandă parenchimoasă asociată.

azbestoza

Azbestoza este o boală pulmonară parenchimatoasă difuză. Dezvoltarea sa necesită, în general, o expunere substanțială de-a lungul mai multor ani și este rară în cazul expunerii la nivel scăzut sau a observatorilor. În comun cu alte boli pulmonare fibrozante, azbestoza se prezintă, de obicei, cu dificultăți de respirație prin efort și crestături inspiratorii fine și târzii peste zonele inferioare. Pot fi prezente bătăi cu degetele. Testele funcției pulmonare și aspectul HRCT sunt similare cu cele ale UIP. Aceste caracteristici, însoțite de un istoric de expunere substanțială la azbest, sunt în general suficiente pentru a stabili diagnosticul; biopsia pulmonară este rareori necesară. La efectuarea biopsiei, diagnosticul se pune atunci când fibroza septală alveolară este însoțită de o medie de cel puțin două corpuri de azbest pe cm pătrat de țesut pulmonar. În cazurile în care există îndoieli, numărul de fibre de azbest poate fi

Azbestoza este de obicei lent progresivă, dar tinde să fie mai indolentă și asociată cu un prognostic mai bun decât UIP; în cazuri avansate, totuși, se pot dezvolta insuficiență respiratorie și cor pulmonale. Aproximativ 40% dintre pacienți (care de obicei fumează) dezvoltă carcinom pulmonar și 10% pot dezvolta mezoteliom.

mezoteliom

Mezoteliomul este o tumoră malignă care afectează pleura sau, mai rar, peritoneul. Apariția sa sugerează aproape invariabil expunerea anterioară la azbest, care poate fi de nivel scăzut. Există de obicei un interval lung latent între prima expunere și apariția manifestărilor clinice, astfel încât, deși măsurile de control al azbestului au fost acum implementate, decesele cauzate de mezoteliom continuă să crească.

Mezoteliomul pleural se prezintă în mod obișnuit cu dificultăți în creștere, rezultată din revărsatul pleural, sau dureri toracice neîncetate atunci când există implicarea peretelui toracic. Pe măsură ce tumora progresează, ea înglobează plămânul subiacent și poate invada parenchimul, mediastinul și pericardul. Boala metastatică, deși adesea nu poate fi detectată clinic în viață, este o descoperire frecventă la post-mortem.

Mezoteliom este aproape invariabil fatal. Pacienții foarte selecționați pot fi luați în considerare pentru o intervenție chirurgicală radicală, dar, în majoritate, terapia este în mod invariabil direcționată către ameliorarea simptomelor. Utilizarea chimioterapiei poate îmbunătăți calitatea vieții și este însoțită de un mic beneficiu de supraviețuire de aproximativ 3 luni. Radioterapia poate fi utilizată pentru a controla durerea și a limita riscul de însămânțare a tumorii la locurile de biopsie. Revărsările pleurale sunt gestionate cu drenaj și pleurodeză. Cifrele tipice pentru supraviețuirea de la debutul simptomelor sunt de aproximativ 16 luni pentru tumorile epitelioide, 10 luni pentru tumorile sarcomatoide și 15 luni pentru tumorile bifazice, doar o minoritate de pacienți supraviețuind perioade mai lungi.

Boli pulmonare datorate prafului organic

O gamă largă de agenți organici pot provoca tulburări respiratorii (Caseta 19.91). Boala rezultă dintr-un răspuns imun local la proteinele animale sau antigenele fungice din materia vegetală mucegăită. Pneumonita de hipersensibilitate este cea mai frecventă dintre aceste afecțiuni.

Pneumonită de hipersensibilitate

Pneumonita de hipersensibilitate (HP; numită și alveolită alergică extrinsecă) rezultă din inhalarea unei game largi de antigene organice, care dau naștere unei reacții difuze de complex imun în alveole și bronhiole. Cauzele comune includ plămânul fermierului și plămânul crescătorului de păsări. Alte exemple sunt prezentate în Caseta 19.91. HP nu este exclusiv profesională sau de mediu, iar alte cauze importante includ medicamentele (vezi Caseta 19.86).

Patologia pneumoniei de hipersensibilitate este în concordanță atât cu mecanismele imunologice de tip III, cât și cu cele de tip IV (p. 87). Anticorpii IgG precipitanți pot fi detectați în ser și se crede că are loc o reacție Arthus de tip III în plămân, unde precipitarea complexelor imune are ca rezultat activarea complementului și un răspuns inflamator în pereții alveolari,

caracterizată prin afluxul de celule mononucleare și histiocite spumoase. Prezența granuloamelor slab formate non-caseating în pereții alveolari sugerează că răspunsurile de tip IV sunt de asemenea importante. Distribuția infiltratului inflamator este predominant peribronhiolar, ceea ce ajută la deosebirea aparițiilor de pneumonia interstițială nespecifică și pneumonia interstițială limfocitară. Formele cronice pot fi însoțite de fibroză. Din motive care rămân incerte, există o incidență mai mică a pneumoniei de hipersensibilitate la fumători decât la nefumători.

Caracteristici clinice

Prezentarea HP variază de la o formă acută la un model mai indolent, în funcție de încărcătura cu antigen. De exemplu, fermierul expus fânului mucegăit după ce acesta a fost adunat și depozitat umed în timpul unei veri umede, sau columbofilul care curăță o columbofilă mare, va raporta simptome asemănătoare gripei în câteva ore, însoțite de tuse, dispnee și respirație șuierătoare. Pe de altă parte, individul cu expunere la antigen la nivel scăzut, cum ar fi o pasăre de companie de interior, se va prezenta de obicei într-un mod mai indolent, cu dificultăți de respirație progresivă lent și, în unele cazuri, fibroza stabilită poate fi prezentă în momentul în care boala este recunoscută. Auscultarea toracică dezvăluie, de obicei, trosnituri și scârțâituri larg răspândite.

Investigatii

În cazurile de HP acută, radiografia toracică arată în mod obișnuit o umbrire nedefinită a spațiului aerian, care, având în vedere caracteristicile sistemice, poate fi confundată cu pneumonia. HRCT este mai probabil să arate umbrire bilaterală din sticlă șlefuită și zone de consolidare suprapuse pe mici opacități nodulare centrilobare, cu o predominanță a lobului superior și mediu (Fig. 19.66). În mai mult

Apar boli cronice, caracteristici ale fibrozei, cum ar fi pierderea de volum, opacități liniare și distorsiuni arhitecturale. În comun cu alte boli fibrotice, testele funcției pulmonare arată un defect ventilator restrictiv cu volume pulmonare reduse și transfer afectat de gaze, iar testele dinamice pot detecta desaturarea oxigenului. În boala mai avansată, insuficiența respiratorie de tip I este prezentă în repaus.

Diagnostic

Diagnosticul HP se bazează de obicei pe caracteristicile clinice și radiologice caracteristice, împreună cu identificarea unei surse potențiale de antigen la domiciliul pacientului sau la locul de muncă (Caseta 19.92). Poate fi susținută de un test pozitiv al precipitinei serice sau de teste serologice mai sensibile. Cu toate acestea, prezența precipitinelor fără celelalte caracteristici nu semnifică un diagnostic; marea majoritate a fermierilor cu precipitine pozitive nu au plămânul fermierului și până la 15% dintre crescătorii de porumbei pot avea precipitine serice pozitive, totuși rămân sănătoși.

Acolo unde se suspectează HP, dar cauza nu este evidentă, trebuie efectuată o vizită la domiciliul pacientului sau la locul de muncă. Ocazional, dacă se suspectează un agent nerecunoscut anterior ca cauzator de HP, testarea de provocare poate fi necesară pentru a dovedi diagnosticul; dacă este pozitiv, inhalarea antigenului relevant este urmată după 3-6 ore de pirexie și o reducere a VC și a factorului de transfer de gaz. Lichidul BAL prezintă de obicei o creștere a

19.92 Factori predictivi în identificarea pneumoniei de hipersensibilitate

Expunerea la un antigen cunoscut ofensator

Anticorpi precipitanți pozitivi la antigenul ofensator

Episoade recurente de simptome

Trospete inspiratorii la examinare

Simptomele apar la 4-8 ore de la expunere

Pierdere în greutate

numărul de limfocite T CD8+ și biopsia transbronșică pot furniza ocazional suficient țesut pentru un diagnostic sigur; cu toate acestea, poate fi necesară biopsia pulmonară deschisă (Fig. 19.66B).

management

Dacă este posibil, pacientul ar trebui să înceteze expunerea la agentul incitator. În unele cazuri, totuși, acest lucru poate fi dificil, fie din cauza implicațiilor pentru mijloacele de trai (de exemplu fermierii), fie din cauza entuziasmului pentru hobby-uri (de exemplu, crescătorii de porumbei). Măștile de praf cu filtre adecvate pot minimiza expunerea și pot fi combinate cu metode de reducere a nivelurilor de antigen (de exemplu, uscarea fânului înainte de depozitare). În cazurile acute, prednisolonul trebuie administrat timp de 3-4 săptămâni, începând cu o doză orală de 40 mg pe zi. Pacienții cu hipoxemie severă pot necesita inițial oxigenoterapie cu concentrație mare. Majoritatea pacienților se recuperează complet, dar, dacă nu este controlată, fibroza poate progresa pentru a provoca dizabilități respiratorii severe, hipoxemie, hipertensiune pulmonară, cor pulmonar și în cele din urmă deces.

Febră prin inhalare („umidificator”)

Febra prin inhalare are asemănări cu HP. Apare ca urmare a umidificatoarelor contaminate sau a unităților de aer condiționat care eliberează o pulverizare fină de microorganisme în atmosferă. Boala se caracterizează prin febră autolimitată și dispnee; sechelele permanente sunt neobișnuite. Un sindrom identic se poate dezvolta și după deranjarea unei acumulări de fân mucegăit, compost sau mulci. Așa-numitul „plămân al căzii fierbinți” pare să fie atribuit Mycobacterium avium. Focarele de HP la lucrătorii care utilizează fluide pentru prelucrarea metalelor par a fi legate de Acinetobacter sau Ochrobactrum.

Cancer pulmonar profesional

Persoanele expuse la cantități substanțiale de azbest prezintă un risc crescut de cancer pulmonar, în special dacă fumează tutun. Au fost raportate riscuri crescute de cancer pulmonar, de asemenea, la lucrătorii care dezvoltă silicoză și la cei expuși la gaz radon, beriliu, gaze de eșapament diesel, cadmiu, crom și praf și vapori de la cocserii.

Pneumonie profesională

Expunerile profesionale și de mediu pot fi strâns legate de dezvoltarea pneumoniei. Sudorii par să aibă un risc crescut de pneumonie, iar vaccinul pneumococic este recomandat în prezent celor din comerţ. Lucrătorii din fermă, abatoare și fabrici de piele pot fi expuși la Coxiella burnetii, agentul cauzator al febrei Q. Organismele sunt excretate din lapte, urină, materiile fecale și lichidul amniotic sau pot fi transmise prin căpușe de bovine sau prin praful contaminat din podeaua de muls sau prin consumul de lapte care este pasteurizat inadecvat. Păsările (adesea papagali sau budgerigars) infectate cu Chlamydia psittaci pot provoca psitacoză la om. Lucrătorii din canalizare, fermierii, îngrijitorii de animale și medicii veterinari prezintă un risc crescut de a contracta pneumonie leptospirală. Contactul cu iepuri, iepuri, șobolani și veverițe de pământ este asociat cu pneumonia tularemică, cauzată de Francisella tularensis (p. 340). Antraxul (boala sortatorului de lână, p. 346) poate apărea la lucrătorii expuși la piei infectate, păr, peri, făină de oase și carcase de animale.

BOALA VASCULARĂ PULMONARĂ

Tromboembolism venos

Tromboza venoasă profundă (TVP, p. 1008) și embolia pulmonară (EP) sunt incluse în această rubrică. Majoritatea (80%) embolilor pulmonare provin din propagarea TVP la nivelul membrelor inferioare. Cauzele rare includ emboliile septice (de la endocardita care afectează valvele tricuspide sau pulmonare), tumora (în special coriocarcinomul), grăsimea, aerul, lichidul amniotic și placenta.

Incidența TEV în comunitate este necunoscută; apare la aproximativ 1% din toți pacienții internați în spital și reprezintă aproximativ 5% din decesele în spital. Este un mod obișnuit de deces la pacienții cu cancer, accident vascular cerebral și sarcină.

Caracteristici clinice

TEV poate fi dificil de diagnosticat. Este util să luați în considerare:

Este prezentarea clinică în concordanță cu PE?

Pacientul are factori de risc pentru PE?

Există diagnostice alternative care să explice prezentarea pacientului?

Prezentarea clinică variază, în funcție de numărul, mărimea și distribuția embolilor și de rezerva cardiorespiratorie subiacentă (Caseta 19.93). Un factor de risc recunoscut este prezent în 80-90% (caseta 19.94). Prezența unuia sau mai multor factori de risc crește riscul și mai mult.

PjL 19,94 Factori de risc pentru chirurgia tromboembolismului venos

Major abdominal/pelvin • Postoperator intensiv

îngrijire chirurgicală

Chirurgie șold/genunchi

Obstetrică

Sarcina/puerperiul

Boala cardiorespiratorie

BPOC • Alte boli invalidante

Insuficiență cardiacă congestivă

Probleme ale membrelor inferioare

Fractură • Accident vascular cerebral/leziune a măduvei spinării

Vene varicoase

Boală malignă

Abdominală/pelvină • Chimioterapia concomitentă

Avansat/metastatic

Diverse

Cresterea varstei • Tulburari trombotice

TEV dovedit anterior (p. 1054)

Imobilitate • Traumă

Investigatii

Au fost descrise o varietate de apariții radiografice nespecifice (Fig. 19.67), dar radiografia toracică este cea mai utilă în excluderea diagnosticelor diferențiale cheie, de exemplu pneumonia sau pneumotoraxul. Aspectele normale la un pacient cu respirație acută și hipoxemie ar trebui să ridice suspiciunea de EP, la fel ca și modificările bilaterale la un pacient care prezintă durere toracică pleuritică unilaterală.

ECG este adesea normal, dar este util în excluderea altor diagnostice diferențiale importante, cum ar fi infarctul miocardic acut și pericardita. Cele mai frecvente constatări în PE includ tahicardia sinusală și inversiunea anterioară a undei T, dar acestea sunt nespecifice; embolii mai mari pot provoca o tensiune cardiacă dreaptă dezvăluită de un

model S1Q3T3, modificări ale segmentului ST și ale undei T sau apariția blocului de ramură dreaptă.

Gazele din sângele arterial prezintă în mod obișnuit o PaO2 redusă și o PaCO2 normală sau scăzută și un gradient crescut de oxigen alveolo-arterial, dar pot fi normale într-o minoritate semnificativă. O acidoză metabolică poate fi observată în PE acută masivă cu colaps cardiovascular.

D-dimerul este un produs de degradare specific eliberat în circulație atunci când fibrina reticulată suferă fibrinoliză endogenă (p. 1000). Un D-dimer crescut este de valoare limitată, deoarece poate fi crescut într-o varietate de afecțiuni, inclusiv PE, infarct miocardic, pneumonie și sepsis. Cu toate acestea, nivelurile scăzute (< 500 ng/mL, măsurate prin ELISA), în special acolo unde riscul clinic este scăzut, au o valoare predictivă negativă ridicată și investigațiile suplimentare nu sunt de obicei necesare (Fig. 19.68). Rezultatul D-dimer nu trebuie luat în considerare la pacienții cu risc ridicat, deoarece investigațiile suplimentare sunt obligatorii chiar dacă este normal. Alți markeri circulanți care reflectă micro-infarctul ventricularului drept, cum ar fi troponina I și peptida natriuretică cerebrală, sunt în curs de investigare.

Angiografia pulmonară CT (CTPA, Fig. 19.69) este testul de diagnostic de primă linie. Are avantajele de a vizualiza distribuția și întinderea embolilor, sau de a evidenția un diagnostic alternativ, precum consolidarea, pneumotoraxul sau disecția de aortă. Sensibilitatea scanării CT poate fi crescută prin vizualizarea simultană a venelor femurale și poplitee, deși acest lucru nu este practicat pe scară largă. După cum ar putea fi mediile de contrast

Tromboembolism venos suspectat

Fig. 19.68 Algoritm pentru investigarea pacienților cu suspiciune de tromboembolism pulmonar. Riscul clinic se bazează pe prezența factorilor de risc pentru tromboembolismul venos și pe probabilitatea unui alt diagnostic.

nefrotoxic, trebuie avută grijă la pacienții cu insuficiență renală și CTPA evitat la cei cu antecedente de alergie la substanțele de contrast iodate.

Scanarea ventilației-perfuzie este rar utilizată în zilele noastre, deși un rol limitat rămâne la cei fără boală cardiopulmonară semnificativă. Ecografia Doppler color a venelor picioarelor rămâne investigația de elecție la pacienții cu suspiciune de TVP, dar poate fi utilizată și la pacienții cu suspiciune de PE, mai ales dacă există semne clinice la nivelul unui membru, deoarece mulți vor avea tromb proximal identificabil în venele picioarelor.

Ecocardiografia la pat este extrem de utilă în diagnosticul diferențial și evaluarea colapsului circulator acut (p. 544). Dilatarea acută a inimii drepte este de obicei prezentă în PE masivă, iar trombul (embolie în tranzit) poate fi vizibil. Diagnosticele alternative, inclusiv insuficiența ventriculară stângă, disecția aortică și tamponada pericardică, pot fi de asemenea identificate.

Angiografia pulmonară convențională a fost înlocuită în mare măsură de CTPA, dar este încă utilă în anumite setări sau pentru a oferi terapii pe bază de cateter.

management

Măsuri generale

Recunoașterea și tratamentul prompt pot salva vieți. Pacienților hipoxemici trebuie administrat suficient oxigen pentru a menține saturația arterială de oxigen peste 90%. Șocul circulator trebuie tratat cu fluide intravenoase sau expansor plasmatic, dar agenții inotropi au o valoare limitată deoarece ventriculul drept hipoxic dilatat este deja aproape de stimulat maxim de catecolaminele endogene. De asemenea, trebuie evitate diureticele și vasodilatatoarele, deoarece vor reduce debitul cardiac. Opiaceele pot fi necesare pentru a ameliora durerea și suferința, dar trebuie utilizate cu prudență la pacientul hipotensiv. Masajul cardiac extern poate avea succes la pacientul moribund prin dislocarea și ruperea unui embol central mare.

Anticoagulare

Anticoagularea trebuie începută imediat la pacienții cu o probabilitate mare sau intermediară de PE, dar poate fi întreruptă în siguranță la cei cu probabilitate clinică scăzută, în așteptarea investigației. Heparina reduce propagarea ulterioară a cheagului și riscul de embolii ulterioare și scade mortalitatea. Se administrează cel mai ușor ca heparină subcutanată cu greutate moleculară mică (HBPM). Doza se bazează pe greutatea pacientului și de obicei nu este necesară monitorizarea testelor de coagulare (p. 1018). Tratamentul cu HBPM trebuie să continue cel puțin 5 zile, timp în care se începe un anticoagulant oral. Fondaparinux, o pentazaharidă sintetică strâns legată de heparină, reprezintă o alternativă la HBPM. Warfarina - un antagonist al vitaminei K - rămâne

CTPA: poate fi efectuat în siguranță cu ecranare fetală (0,01-0,06 mGy). Este important să se ia în considerare riscul de radiații către țesutul mamar (în special dacă există antecedente familiale de carcinom mamar) și riscul de substanțe de contrast iodate pentru mamă și făt (hipotiroidism neonatal).

scanare îl /Q: doză mai mare de radiații la făt (0,110,22 mGy), dar mai puțin la țesutul mamar matern.

Expunerea la radiații in utero: incidența estimată a malignității la copil este de aproximativ 1 din 16 000 per mGy.

Warfarina: teratogenă, deci TEV trebuie tratată cu HBPM în timpul sarcinii.

cel mai frecvent utilizat anticoagulant oral. Terapia este inițiată cu o doză de încărcare mare, urmată de o doză de întreținere bazată pe raportul internațional normalizat (INR). HBPM nu trebuie întrerupt până când INR este de 2 sau mai mult timp de cel puțin 24 de ore. Datorită indicelui terapeutic îngust al warfarinei și a tendinței sale de a interacționa cu alte medicamente și alimente, este necesară măsurarea regulată a INR pe toată durata anticoagulării. Inhibitorii mai noi ai trombinei sau a factorului X activat oferă o dozare mai previzibilă și nu necesită monitorizarea coagulării; acestea pot înlocui în cele din urmă warfarina.

Deciziile privind durata anticoagulării reprezintă un echilibru între riscul și consecințele recidivei, și riscurile anticoagulării prelungite. La pacienții cu un factor de risc identificabil și reversibil, anticoagularea poate fi întreruptă în siguranță după 3 luni de terapie. Cei cu risc protrombotic persistent sau antecedente de embolii anterioare ar trebui să fie anticoagulați pe viață. La pacienții cu TEV asociat cu cancer, HBPM trebuie continuată timp de cel puțin 6 luni înainte de a trece la warfarină. Pentru pacienții cu TEV neprovocat, durata adecvată a anticoagulării ar trebui să fie de cel puțin 3 luni, dar terapia prelungită trebuie luată în considerare la bărbați (care au un risc mai mare de TEV recurent decât femeile), la cei la care D-dimerul rămâne crescut când este măsurat la 1 lună după oprirea anticoagulării, la cei cu sindrom posttrombotic și la cei la care EP pot fi recidivante fatale. Dezavantajele anticoagulării prelungite variază de la inconvenientul monitorizării INR pe termen lung până la riscul mai grav de hemoragie majoră (aproximativ 3% pe an). Hemoragia care pune viața în pericol apare în aproximativ 1% din cazuri pe an și sângerări fatale în 0,25% cazuri pe an.

Terapie trombolitică și chirurgicală

Tromboliza este indicată la orice pacient care prezintă EP acută masivă însoțită de șoc cardiogen. În absența șocului, beneficiile sunt mai puțin clare, dar tromboliza poate fi luată în considerare la cei care prezintă dilatație ventriculară dreaptă și hipokinezie sau hipoxemie severă. Pacienții trebuie examinați cu atenție pentru riscul hemoragic, deoarece există un risc ridicat de hemoragie intracraniană. Embolectomia pulmonară chirurgicală poate fi luată în considerare la pacienți selectați, dar are o mortalitate ridicată.

Riscul: crește cu un factor de 2,5 peste vârsta de 60 de ani.

Profilaxia TEV: ar trebui luată în considerare la toți pacienții vârstnici care sunt imobili ca urmare a unei boli acute, cu excepția cazului în care aceasta se datorează unui accident vascular cerebral acut.

Asocierea cu cancerul: prevalența cancerului în rândul celor cu TVP crește odată cu vârsta, dar riscul relativ de malignitate cu TVP scade; prin urmare, o investigație

extinsă nu este justificată dacă evaluarea inițială nu dezvăluie nicio dovadă a unui neoplasm subiacent.

Warfarină: pacienții în vârstă sunt mai sensibili la efectele anticoagulante ale warfarinei, parțial datorită utilizării concomitente a altor medicamente și prezenței altor patologii. Sângerările care pun viața în pericol sau fatale pe warfarină sunt semnificativ mai frecvente la cei cu vârsta peste 80 de ani.

Imobilitate cronică: terapia anticoagulantă pe termen lung nu este necesară deoarece nu există o creștere asociată a tromboembolismului.

Filtre cavale

Un pacient la care anticoagularea este contraindicată, care a suferit hemoragie masivă la anticoagulare sau TEV recurent în ciuda anticoagulării, trebuie luat în considerare pentru un filtru de venă cavă inferioară. Filtrele cavale recuperabile sunt deosebit de utile la pacienții cu factori de risc temporari.

Prognoză

Moralitatea imediată este cea mai mare la cei cu dovezi ecocardiografice de disfuncție a ventriculului drept sau șoc cardiogen. Cu toate acestea, odată ce anticoagularea este începută, riscul de mortalitate scade rapid. Riscul de recidivă este cel mai mare în primele 6-12 luni după evenimentul inițial, iar la 10 ani aproximativ o treime dintre indivizi vor fi suferit un alt eveniment.

Hipertensiune pulmonară

Hipertensiunea pulmonară (HP) este definită ca o presiune medie în artera pulmonară de cel puțin 25 mmHg în repaus, măsurată la cateterizarea inimii drepte. Definiția poate fi rafinată în continuare prin luarea în considerare a presiunii în pană pulmonară, a debitului cardiac și a gradientului de presiune transpulmonar (PAP medie - PWP medie). Clasificarea clinică a hipertensiunii pulmonare este prezentată în Caseta 19.97. Clasificarea ulterioară se bazează pe gradul de tulburare funcțională, evaluat folosind New York Heart Association (NYHA) gradele I-IV. Deși insuficiența respiratorie datorată bolii pulmonare intrinseci este cea mai frecventă cauză a hipertensiunii pulmonare, hipertensiunea pulmonară severă poate apărea ca afecțiune primară, ca o complicație a bolii țesutului conjunctiv (de exemplu, scleroza sistemică) sau ca urmare a evenimentelor tromboembolice cronice.

Hipertensiunea pulmonară primară (HPP) este o boală rară, dar importantă, care afectează predominant femeile, cu vârsta cuprinsă între 20 și 30 de ani. Boala familială este încă mai rară, dar se știe că este asociată cu mutații ale genei care codifică receptorul proteinei morfogenetice osoase de tip II (BMPR2), un membru al superfamiliei TGF-Ș. Mutațiile acestei gene au fost identificate la unii pacienți cu hipertensiune pulmonară sporadică.

19.97 Clasificarea hipertensiunii pulmonare

Hipertensiune arterială pulmonară

Hipertensiune pulmonară primară: sporadică și familială

Secundar la: boala țesutului conjunctiv (scleroză sistemică cutanată limitată), șunturi congenitale sistemice la pulmonare, hipertensiune portală, infecție cu HIV, expunere la diferite medicamente sau toxine și hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului

Hipertensiunea venoasă pulmonară

Boală cardiacă atrială stângă sau ventriculară

Boala cardiacă valvulară stângă

Boala veno-ocluzivă pulmonară

Hemangiomatoza capilară pulmonară

Hipertensiunea pulmonară asociată cu tulburări ale sistemului respirator și/sau hipoxemie

BPOC

Boala pulmonară parenchimatoasă difuză

Respirație tulburată de somn

Tulburări de hipoventilație alveolară

Hipertensiunea pulmonara cauzata de boala tromboembolica cronica

Tromboembolice • Tromboză in situ

obstrucția arterelor pulmonare proximale • Siclemie

Diverse

Condiții inflamatorii

Compresia extrinsecă a venelor pulmonare centrale

Adaptat după Dana Point 2008. Simonneau G, et al. Clasificarea clinică actualizată a hipertensiunii pulmonare. J Am Coll Cardiol 2009; 54:S43-S54.

Caracteristicile patologice includ hipertrofia atât a mediei, cât și a intimei peretelui vasului și o expansiune clonală a celulelor endoteliale care capătă aspectul de leziuni plexiforme. Există o îngustare marcată a lumenului vasului și aceasta, împreună cu tromboza in situ

observată frecvent, duce la creşterea rezistenţei vasculare pulmonare și a hipertensiunii pulmonare.

Caracteristici clinice

HP se prezintă insidios și este adesea diagnosticată târziu. Simptomele tipice includ dificultăţi de respiraţie, dureri în piept, oboseală, palpitaţii și sincope. Semnele importante includ creșterea pulsului venos jugular (cu o undă „a" proeminentă dacă este în ritm sinusal), o înălţime parasternală (hipertrofie ventriculară dreaptă), accentuarea componentei pulmonare a celui de-al doilea zgomot cardiac și un al treilea zgomot al inimii din ventricul drept. Semnele unei boli pulmonare interstiţiale sau ale bolii cardiace, hepatice sau ale ţesutului conjunctiv pot sugera cauza de bază.

Investigatii

PH este suspectată dacă un electrocardiograf arată un model de „deformare" a ventriculului drept sau o radiografie toracică arată artere pulmonare mărite, tăiere periferică și mărire a ventriculului drept (Fig. 19.70). Evaluarea Doppler a jetului regurgitant tricuspidian prin ecocardiografie transtoracică oferă o estimare neinvazivă a

Fig. 19.70 Radiografia toracică care arată aspectul tipic în hipertensiunea pulmonară.

presiunea arterei pulmonare, care este egală cu 4 x (viteza de regurgitare tricuspidiană)2. Evaluarea ulterioară ar trebui să fie prin cateterizarea inimii drepte pentru a evalua hemodinamica pulmonară, a măsura răspunsul la vasodilatator și, astfel, pentru a ghida terapia ulterioară.

management

Managementul HP ar trebui să fie ghidat de sfatul experţilor. Măsurile generale includ terapia diuretică pentru insuficienţa cardiacă dreaptă și terapia cu oxigen pe termen lung pentru cei cu hipoxemie cronică. Dacă nu există un risc crescut de sângerare, trebuie luată în considerare anticoagularea. Digoxina poate fi utilă la pacienţii care dezvoltă tahiaritmii atriale. Sarcina are un risc foarte mare de deces, iar femeile aflate la vârsta fertilă ar trebui să fie consiliate în mod corespunzător. Activitatea fizică excesivă care duce la simptome supărătoare ar trebui evitată, dar în caz contrar pacienţii ar trebui încurajaţi să rămână activi. Vaccinarea antigripală și pneumococică trebuie făcută.

Opţiunile de tratament specifice includ blocante ale canalelor de calciu în doze mari, prostaglandine precum epoprostenol (prostaciclina) sau terapia iloprost, sildenafilul inhibitor al fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5) și antagonistul oral al endotelinei bosentan.

Pacienții selectați sunt îndrumați pentru transplant inimă-plămân, iar trombo-endodarterectomia pulmonară poate fi avută în vedere la cei cu boală tromboembolica pulmonară proximală cronică. O altă alternativă este septostomia atrială (crearea unui șunt de la dreapta la stânga), care decomprimă ventriculul drept și îmbunătățește performanța hemodinamică.

BOLI ALE CĂILOR AERIENE SUPERIOARE

Boli ale nazofaringelui

Rinite alergice

Aceasta este o tulburare în care apar episoade de congestie nazală, scurgeri nazale apoase și strănut. Poate fi sezonier sau peren și se datorează unei reacții de hipersensibilitate imediată la nivelul mucoasei nazale. Antigenele sezoniere includ polenul din ierburi, flori, buruieni sau copaci. Polenul de iarbă este responsabil pentru febra fânului, cel mai frecvent tip de rinită alergică sezonieră din nordul Europei, care se află la apogeu între mai și iulie. Cu toate acestea, aceasta este o problemă la nivel mondial, care poate fi agravată în perioadele de recoltare.

Rinita alergică perenă poate fi o reacție specifică la antigenele derivate din praful de casă, sporii fungici sau părul animal, dar simptome similare pot fi cauzate de iritanți fizici sau chimici - de exemplu, mirosuri înțepătoare sau fum, inclusiv parfumuri puternice, aer rece și atmosfere uscate. Expresia „rinită vasomotorie" este adesea folosită în acest context, deoarece termenul „alergic" este o denumire greșită.

Caracteristici clinice

La tipul sezonier, sunt frecvente atacuri bruște de strănut, cu scurgeri nazale apoase abundente și obstrucție nazală. Aceste atacuri durează câteva ore și sunt adesea însoțite de ușurință și lăcrimare a ochilor și iritație conjunctivală. În rinita perenă, simptomele sunt similare, dar mai continue și de obicei mai puțin severe. Testele de hipersensibilitate cutanată cu antigenul relevant sunt de obicei pozitive în rinita alergică sezonieră, dar sunt mai puțin utile în rinita perenă.

management

La cei sensibilizați la praful de casă, măsuri simple, cum ar fi îndepărtarea minuțioasă a prafului din zona patului, lăsarea ferestrei deschise și reînnoirea pernelor vechi, sunt adesea utile. Evitarea polenului și a antigenelor de la animalele domestice, oricât de dorită și benefică, este de obicei nepractică.

Următoarele medicamente, singure sau în combinație, sunt de obicei eficiente atât în rinita alergică sezonieră, cât și în cea perenă:

un antihistaminic cum ar fi loratadina

spray nazal cu cromoglicat de sodiu

spray nazal cu steroizi, de exemplu dipropionat de beclometazonă, fluticazonă, mometazonă sau budesonid.

La pacienții ale căror simptome sunt foarte severe și interferează serios cu activitățile școlare, de afaceri sau sociale, corticosteroizii sistemici sunt indicați ocazional, dar efectele adverse limitează utilitatea acestora. Rinita vasomotorie este adesea dificil de tratat, dar poate răspunde la bromura de ipratropiu, administrată în fiecare nară de 3 ori pe zi.

Respirație tulburată de somn

O varietate de tulburări respiratorii afectează somnul sau sunt afectate de somn. Tusea și respirația șuierătoare perturbarea somnului sunt caracteristice astmului bronșic, în timp ce hipoventilația care însoțește somnul normal poate precipita insuficiența respiratorie la pacienții cu ventilație dezordonată din cauza cifoscoliozei, paraliziei diafragmatice sau bolilor musculare (ex. distrofie musculară).

În schimb, un grup mic, dar important de tulburări provoacă probleme numai în timpul somnului. Pacienții cu acestea pot avea plămâni normali și funcție respiratorie în timpul zilei, dar în timpul somnului au fie anomalii ale sistemului ventilator (apnee centrală în somn) fie obstrucție a căilor aeriene superioare (apnee obstructivă în somn). Dintre acestea, sindromul de apnee/hipopnee obstructivă în somn este de departe cel mai frecvent și important. Când aceasta coexistă

cu BPOC, poate rezulta insuficienta respiratorie severa chiar daca BPOC este usoara.

Sindromul de apnee/hipopnee în somn

Acum este recunoscut că 2-4% din populația de vârstă mijlocie suferă de obstrucție recurentă a căilor aeriene superioare în timpul somnului. Fragmentarea somnului rezultată provoacă somnolență în timpul zilei, în special în situații monotone, rezultând un risc crescut de trei ori de accidente rutiere și un risc de nouă ori mai mare de accidente cu un singur vehicul.

Etiologie

Apneea în somn rezultă din ocluzia recurentă a faringelui în timpul somnului, de obicei la nivelul palatului moale. Inspirația are ca rezultat o presiune negativă în interiorul faringelui. În timpul stării de veghe, mușchii care dilată căile aeriene superioare, inclusiv palatoglosul și genioglosul, se contractă activ în timpul inspirației pentru a păstra permeabilitatea căilor respiratorii. În timpul somnului, tonusul muscular scade, afectând capacitatea acestor mușchi de a menține permeabilitatea faringiană. La o minoritate de oameni, o combinație între un palatofaringe îngust anatomic și subactivitatea mușchilor care se dilată în timpul somnului are ca rezultat obstrucția căilor respiratorii inspiratorii. Obstrucția incompletă

provoacă un flux turbulent, ducând la sforăit (aproximativ 40% dintre bărbații de vârstă mijlocie și 20% dintre femeile de vârstă mijlocie sforăie). Obstrucția mai severă declanșează un efort inspirator crescut și trezește tranzitoriu pacientul, permițând mușchilor care se dilataneazä redeschiderea căilor respiratorii. Aceste treziri sunt atât de scurte încât pacienții nu își amintesc de ele. După o serie de respirații profunde și puternice care îi pot trezi partenerul de pat, pacientul se întoarce rapid la somn, sforăie și devine din nou apneic. Acest ciclu de apnee și trezire se poate repeta de multe sute de ori pe noapte și are ca rezultat fragmentarea severă a somnului și variații secundare ale tensiunii arteriale, care pot predispune în timp la boli cardiovasculare.

Factorii predispozanți la sindromul de apnee/hipopnee în somn include sexul masculin, care dublează riscul, și obezitatea, care se găsește în aproximativ 50%, deoarece depozitele de grăsime parafaringiană au tendința de a îngusta faringele. Obstrucția nazală sau o mandibula adâncită pot agrava și mai mult problema. Acromegalia și hipotiroidismul predispun, de asemenea, provocând infiltrarea submucoasei și îngustarea căilor aeriene superioare. Apneea în somn este adesea familială, unde maxilarul și mandibula sunt în spate, îngustând căile aeriene superioare. Alcoolul și sedativele predispun la sforăit și apnee prin relaxarea mușchilor care dilată căile aeriene superioare. Ca urmare a activării simpatice marcate în timpul apneei, tulburările respiratorii în timpul somnului sunt asociate în timp cu hipertensiune arterială susținută și un risc crescut de evenimente coronariene și accident vascular cerebral. De asemenea, a fost descrisă o asociere cu rezistența la insulină, sindromul metabolic și diabetul de tip II. Tratamentul apneei de somn reduce impulsul simpatic și tensiunea arterială și, de asemenea, poate îmbunătăți aceste tulburări metabolice asociate.

Caracteristici clinice

Somnolența excesivă în timpul zilei este simptomul principal, iar sforăitul este practic universal. Pacientul simte de obicei că a dormit toată noaptea, dar se trezește neîmprospătat. Partenerii de pat raportează sforăit puternic în toate pozițiile corpului și adesea au observat mai multe pauze de respirație (apnee). Dificultatea de concentrare, afectarea funcției cognitive și a performanței la muncă, depresia, iritabilitatea și nicturia sunt alte caracteristici.

Investigatii

Cu condiția ca somnolența să nu rezulte din timpul inadecvat în pat sau din munca în schimburi, oricine adoarme în mod repetat în timpul zilei când nu este în pat, care se plânge că munca sa este afectată de somnolență sau care sforăie obișnuit cu apnee mai multe martori ar trebui să fie trimisă pentru o evaluare a somnului. O evaluare mai cantitativă a somnolenței diurne poate fi obținută prin chestionar (caseta 19.98).

Studiile peste noapte ale respirației, oxigenării și calității somnului sunt diagnostice (Fig. 19.71), dar nivelul de

Cât de probabil aveți să ațipiți sau să adormiți în situațiile descrise mai jos? Alegeți numărul cel mai potrivit pentru fiecare situație din următoarea scală:

0 = nu ar ațipi niciodată

= ușoară șansă de a moțeli

= șansă moderată de ațipire

= șansă mare de moșit

Stând și citind

Uitând la tv

Starea inactivă într-un loc public (de exemplu, un teatru sau o întâlnire)

Ca pasager într-o mașină timp de o oră fără pauză

Întins pentru odihnă după-amiaza, când circumstanțele o permit

Stau și vorbesc cu cineva

Stând liniștit după un prânz fără alcool

Într-o mașină, în timp ce a fost oprit câteva minute în trafic

Subiecții normali o medie de 5,9 (SD 2,2) și pacienții cu apnee obstructivă severă în somn, o medie de 16,0 (SD 4,4).

Oxigen

saturație

% Noapte de bază CPAP noapte

Lipsa somnului

Timp inadecvat în pat

Perturbarea somnului extern

(de exemplu bebelusi/copii)

Perturbarea somnului

Sindromul de apnee/hipopnee în somn

Tulburare de mişcare periodică a membrelor (mişcări recurente ale membrelor în timpul somnului non-REM, treziri nocturne frecvente)

Somnolență cu somn relativ normal

Narcolepsie

Hipersomnolență idiopatică (rar)

Leziuni neurologice (de exemplu, infarcte sau tumori hipotalamice sau ale trunchiului cerebral superior)

Droguri

Psihologic/psihiatric

• Depresie

investigaţiile depind de resursele locale şi de probabilitatea diagnosticului. Pragul actual pentru diagnosticarea sindromului de apnee/hipopnee moderată în somn este de 15 apnee/hipopnee pe oră de somn, unde o apnee este definită ca o pauză de respirație de 10 secunde sau mai lungă și o hipopnee o reducere de 10 secunde sau mai mult de 50% a respirației.

Câteva alte afecțiuni pot provoca somnolență în timpul zilei, dar pot fi de obicei excluse printr-o anamneză atentă (caseta 19.99). Narcolepsia este o cauză rară a somnolenței, care apare la 0,05% din populație (p. 1187). Hipersomnolența idiopatică apare la indivizii mai tineri și se caracterizează prin somn lung nocturn.

management

Pericolul major pentru pacienți și pentru cei din jur sunt accidentele de circulație, așa că toți șoferii trebuie sfătuiți să nu conducă până când tratamentul nu le-a atenuat somnolența. Într-o minoritate, ameliorarea obstrucției nazale sau evitarea consumului de alcool poate preveni obstrucția. Sfaturile pentru pacienții obezi de a pierde în greutate sunt adesea neglijate, iar majoritatea pacienților trebuie să folosească presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) eliberată de o mască nazală în fiecare noapte pentru a deschide căile aeriene superioare. Când CPAP este tolerată, efectul este adesea dramatic (vezi Fig. 19.71), cu ameliorarea somnolenței și îmbunătățirea performanței în timpul zilei, a calității vieții și a supraviețuirii. Din păcate, 30-50% dintre pacienți nu tolerează CPAP. Dispozitivele de avansare mandibulară care se potrivesc peste dinți și țin mandibula înainte, deschizând astfel faringele, sunt o alternativă care este eficientă la unii pacienți. Nu există dovezi că intervenția chirurgicală a palatului este benefică.

Tulburări laringiene

Laringele este frecvent afectat de infecții acute autolimitante (p. 681). Alte tulburări includ laringita cronică, tuberculoza laringiană, paralizia laringiană și obstrucția laringiană.

Tumorile laringelui sunt relativ frecvente, în special la fumători. Pentru mai multe detalii, cititorul ar trebui să consulte un text de otolaringologie.

19.100 Cauze ale laringitei cronice

Crize repetate de laringită acută

Utilizarea excesivă a vocii, mai ales în atmosfere prăfuite

Fumatul intens de tutun

Respirația bucală din obstrucția nazală

Infecția cronică a sinusurilor nazale

Laringită cronică

Cauzele comune sunt enumerate în Caseta 19.100. Principalele simptome sunt răgușeala sau pierderea vocii (afonie). Există o iritație a gâtului și o tuse spasmodică. Boala urmează o evoluție cronică, frecvent neinfluențată de tratament, iar vocea poate deveni permanent afectată. Alte cauze de răgușeală cronică includ utilizarea tratamentului cu corticosteroizi inhalatori, tuberculoza, paralizia laringiană sau tumora.

La unii pacienți, o radiografie toracică poate evidenția un carcinom bronșic nebănuit sau tuberculoză pulmonară. Dacă acestea nu sunt găsite, trebuie efectuată laringoscopia pentru a exclude o cauză structurală locală.

Când nu se găsește o cauză specifică tratabilă, vocea trebuie să fie complet odihnită. Acest lucru este deosebit de important pentru vorbitorii publici și cântăreți. Ar trebui evitat fumatul. Unele beneficii pot fi obținute din inhalările frecvente de abur medicamentos.

Paralizia laringiană

Întreruperea aportului nervos motor al laringelui este aproape întotdeauna unilaterală și, din cauza cursului intratoracic al nervului laringian recurent stâng, de obicei pe partea stângă. Unul sau ambii nervi laringieni recurenți pot fi afectați la tiroidectomie, de carcinomul tiroidei sau de leziunea anterioară a gâtului. Rareori, trunchiul vagal în sine este implicat de tumori, anevrism sau traumatisme.

Caracteristici clinice și management

Răgușeala însoțește întotdeauna paralizia laringiană, indiferent de cauza acesteia. Paralizia de origine organică este rareori reversibilă, dar atunci când este afectată doar o coardă vocală, răgușeala se poate îmbunătăți sau chiar dispărea după câteva săptămâni, deoarece coarda normală compensează prin trecerea liniei mediane pentru a se aproxima cu coarda paralizată la fonație.

„Tusea bovină” este o trăsătură caracteristică a paraliziei laringiene organice și nu are calitatea explozivă a tusei normale, deoarece cordoanele nu reușesc să închidă glota. Eliminarea sputei poate fi, de asemenea, afectată. O tuse normală la pacienții cu pierderea parțială a vocii sau afonie exclude practic paralizia laringiană. Stridorul este prezent ocazional, dar rareori sever, cu excepția cazului în care paralizia laringiană este bilaterală.

Laringoscopia este necesară pentru a stabili diagnosticul de paralizie laringiană. Cordonul paralizat se află în așa-numita poziție „cadaverică”, la jumătatea distanței dintre abducție și aducție.

Cauza trebuie tratată, dacă este posibil. În paralizia unilaterală, disfonia persistentă poate fi îmbunătățită prin injectarea de teflon în corda vocală afectată. În paralizia organică bilaterală, pot fi necesare intubarea traheală, traheostomia sau chirurgia plastică pe laringe.

Răgușeală psihogenă și afonie

Cauzele psihogene ale răgușeală sau afonie pot fi sugerate de simptomele asociate din istorie (p. 236). Cu toate acestea, laringoscopia poate fi necesară pentru a exclude o cauză fizică. În afonia psihogenă, doar mișcarea voluntară de aducție a corzilor vocale se vede a fi afectată. Terapia logopedică poate fi de ajutor.

Obstrucție laringiană

Obstrucția laringiană este mai probabil să apară la copii decât la adulți, din cauza dimensiunii mai mici a glotei. Cauzele importante sunt prezentate în Caseta 19.101. Obstrucția laringiană completă bruscă de către un corp străin produce tabloul clinic al asfixiei acute: eforturi inspiratorii violente, dar ineficiente, cu retragerea spațiilor intercostale și a coastelor inferioare nesusținute, însoțite de cianoză. Fără ameliorare, starea evoluează spre comă și moarte în câteva minute. Când, ca în majoritatea cazurilor, obstrucția este incompletă la început, principalele caracteristici clinice sunt dificultățile progresive însoțite de stridor și cianoză. Este necesar un tratament urgent pentru a preveni obstrucția completă.

management

Obstrucția laringiană tranzitorie datorată exsudatului și spasmului, care poate apărea cu faringita acută la copii și cu tuse convulsivă, este potențial periculoasă, dar poate fi de obicei ameliorată prin inhalarea de abur. Obstrucția laringiană din toate celelalte cauze implică o mortalitate ridicată și necesită un tratament prompt.

Atunci când un corp străin provoacă obstrucție laringiană la copii, acesta poate fi adesea dislocat prin întoarcerea capului pacientului în jos și strângerea energic a pieptului. La adulți, o compresie bruscă puternică a abdomenului superior (manevra Heimlich) poate fi eficientă. În caz contrar, cauza obstrucției trebuie investigată prin laringoscopia directă, care poate permite, de asemenea, îndepărtarea unui corp străin nebănuit sau introducerea

unui tub dincolo de obstrucție în trahee. Traheostomia trebuie efectuată fără întârziere dacă aceste proceduri nu reușesc să amelioreze obstrucția, dar, cu excepția situațiilor de urgență, aceasta trebuie efectuată în teatru de către un chirurg.

În difterie trebuie administrată antitoxină, iar pentru alte infecții trebuie administrat antibioticul corespunzător. În angioedem, ocluzia laringiană completă poate fi de obicei prevenită prin tratament cu adrenalină (epinefrină) 0,5-1 mg (0,5-1 ml de 1: 1000) IM, maleat de clorfenamină (10-20 mg prin injecție intravenoasă lentă) și succinat de hidrocortizon de sodiu intravenos (200 mg).

Edem inflamator sau alergic sau exudat

Spasm al mușchilor laringieni

Corp străin inhalat

Cheag de sânge inhalat sau vărsături la un pacient inconștient

Tumorile laringelui

Paralizia bilaterală a corzilor vocale

Fixarea ambelor cordoane în boala reumatoidă

Tulburări traheale

Obstrucție traheală

Compresia externă de către ganglionii limfatici care conțin metastaze, de obicei dintr-un carcinom bronșic, este o cauză mai frecventă de obstrucție traheală decât tumorile primare benigne sau maligne. Traheea poate fi comprimată și de o gușă retrosternală (vezi Fig. 19.11, p. 657). Cauzele rare includ un anevrism al arcului aortic și (la copii) ganglioni limfatici mediastinali tuberculoși. Stenoza traheală este o complicație ocazională a traheostomiei, a intubației prelungite, a granulomatozei cu poliangeită (granulomatoza Wegener, p. 1118) sau a traumatismului.

Caracteristici clinice și management

Stridorul poate fi detectat la fiecare pacient cu îngustare severă a traheei. Examinarea bronhoscopică a traheei trebuie efectuată fără întârziere pentru a determina locul, gradul și natura obstrucției.

Tumorile localizate ale traheei pot fi rezecate, dar reconstrucția după rezecție poate fi dificilă din punct de vedere tehnic. Terapia laser endobronșică, stenturile traheale plasate bronhoscopic, chimioterapia și radioterapia sunt alternative la chirurgie. Alegerea tratamentului depinde de natura tumorii și de starea generală de sănătate a pacientului. Stricturile traheale benigne pot fi uneori dilatate, dar pot necesita rezecție.

Fistula traheo-esofagiană

Aceasta poate fi prezentă la nou-născuții ca o anomalie congenitală. La adulți, de obicei se datorează leziunilor maligne ale mediastinului, cum ar fi carcinomul sau limfomul, erodând atât traheea, cât și esofagul pentru a produce o comunicare între ele. Lichidele înghițite intră în trahee și bronhii prin fistulă și provoacă tuse.

Închiderea chirurgicală a unei fistule congenitale, dacă este efectuată prompt, are de obicei succes. De obicei, nu există un tratament curativ pentru fistulele maligne, iar moartea din cauza unei infecții pulmonare copleșitoare apare rapid.

BOALA PLURALA

Pleurezia, revărsatul pleural, empiemul și boala pleurală asociată cu azbest au fost descrise mai sus.

Pneumotorax

Pneumotoraxul este prezența aerului în spațiul pleural, care poate să apară fie spontan, fie să rezulte din leziuni iatrogenice sau traumatisme ale plămânului sau ale peretelui toracic (Caseta 19.102). Pneumotoraxul spontan primar apare la pacienții fără antecedente de boală pulmonară. Fumatul, statura înaltă și prezența bulelor subpleurale apicale sunt factori de risc. Pneumotoraxul secundar afectează pacienții cu boală pulmonară preexistentă și este asociat cu rate mai mari ale mortalității (Fig. 19.72).

Acolo unde comunicarea dintre căile aeriene și spațiul pleural se etanșează pe măsură ce plămânul se dezumflă și nu se redeschide, pneumotoraxul este denumit „închis”

(Fig. 19.73A). Presiunea pleurală medie rămâne negativă, reabsorbția spontană a aerului și reexpansiunea plămânului au loc în câteva zile sau săptămâni, iar infecția este mai puțin frecventă. Acest lucru contrastează cu un pneumotorax „deschis”, în care comunicarea nu reușește să se sigileze și aerul continuă să treacă liber între arborele bronșic și spațiul pleural (Fig. 19.73B). Un exemplu al acestuia din urmă este a

Spontan

Primar

Nu există dovezi de boală pulmonară evidentă. Aerul iese din plămân în spațiul pleural prin ruperea unei mici blebe pleurale sau capătul pulmonar al unei aderențe pleurale

Secundar

Boala pulmonară de bază, cel mai frecvent BPOC și tuberculoză; observat și în astm, abces pulmonar, infarcte pulmonare, carcinom bronhogen și toate formele de boală pulmonară fibrotică și chistică.

Traumatic

Iatrogen (de exemplu, după o intervenție chirurgicală toracică sau biopsie) sau leziune a peretelui toracic

Fig. 19.72 Distribuția bimodală de vârstă pentru internările în spital pentru pneumotorax în Anglia. Incidența pneumotoraxului spontan primar atinge vârfuri la bărbați cu vârsta cuprinsă între 15 și 30 de ani. Pneumotoraxul spontan secundar apare în principal la bărbați peste 55 de ani.

fistula bronchopleurală, care, dacă este mare, poate facilita transmiterea infecției de la căile respiratorii în spațiul pleural, ducând la empiem. Un pneumotorax deschis este frecvent observat după ruperea unei bulle emfizematoase, a cavității tuberculoase sau a unui abces pulmonar în spațiul pleural.

Ocazional, comunicarea dintre căile respiratorii și spațiul pleural acționează ca o valvă unidirecțională, permițând aerului să intre în spațiul pleural în timpul inspirației, dar nu să scape la expirație. Cantități mari de aer prins se acumulează progresiv în spațiul pleural și presiunea intrapleurală crește cu mult peste nivelurile atmosferice. Acesta este un pneumotorax tensional. Presiunea determină deplasarea mediastinului spre partea opusă, cu compresia plămânului normal opus și afectarea întoarcerii venoase sistemice, determinând compromis cardiovascular (Fig. 19.73C).

Caracteristici clinice

Cele mai frecvente simptome sunt durerea toracică pleuritică unilaterală cu debut brusc sau lipsa de aer. La acei indivizi cu boală toracică subiacentă, dispneea poate fi severă și poate să nu se rezolve spontan. La pacienții cu pneumotorax mic, examenul fizic poate fi normal. Un pneumotorax mai mare (> 15% din hemitorax) are ca rezultat scăderea sau absența sunetelor respiratorii (p. 645). Combinația dintre sunete absente ale respirației și nota de percuție rezonantă este diagnosticul pneumotoraxului.

În schimb, în pneumotoraxul tensionat există dificultăți de respirație rapid progresive asociate cu o tahicardie marcată, hipotensiune arterială, cianoză și deplasare traheală departe de partea laterală a hemitoracelui tăcut. Ocazional, pneumotoraxul de tensiune poate apărea fără deplasare mediastinală, dacă boala malignă sau cicatricea a aplatizat mediastinul.

Investigatii

Radiografia toracică arată marginea bine definită a plămânului dezumflat, cu o transluciditate completă (fără semne pulmonare) între acesta și peretele toracic (p. 645). Trebuie avut grijă să se facă diferența între o bula emfizematosă mare preexistentă și un pneumotorax. CT este utilizat în cazuri dificile pentru a evita încercările greșite direcționate

la aspiratie. Razele X pot arăta, de asemenea, amploarea oricărei deplasări mediastinale și pot dezvălui orice lichid pleural sau boală pulmonară de bază.

management

Pneumotoraxul primar, în care marginea plămânului este la mai puțin de 2 cm de peretele toracic și pacientul nu este fără suflare, se rezolvă în mod normal fără intervenție. La pacienții tineri care prezintă un pneumotorax primar spontan moderat sau mare, aspirația percutanată cu ac de aer este o alternativă simplă și bine tolerată la drenajul tubului intercostal, cu șanse de 60-80% de a evita necesitatea unui dren toracic (Fig. 19.74). Cu toate acestea, la pacienții cu boală pulmonară cronică subiacentă semnificativă, pneumotoraxul secundar poate provoca detresă respiratorie. La acești pacienți, rata de succes a aspirației este mult mai mică, iar drenajul tubului intercostal și observarea în spital sunt de obicei necesare, în special la persoanele de peste 50 de ani și la cei cu compromis respirator. Dacă există un pneumotorax tensionat, eliberarea imediată a presiunii pozitive prin

Pneumotorax spontan: asociat invariabil cu o boală pulmonară de bază la bătrânețe și are o mortalitate semnificativă. Pleurodeza chirurgicală sau chimică este recomandată la toți astfel de pacienți.

Fractura coastei: cauza frecventa a durerii de tip pleural; poate fi spontan (din cauza tusei), traumatic sau patologic. Osteomalacia subiacentă poate contribui la o vindecare slabă, în special în locuințe, fără expunere la lumina soarelui.

Tuberculoza: trebuie întotdeauna luată în considerare și exclusă în mod activ la orice pacient vârstnic care prezintă un revărsat pleural unilateral.

Mezoteliom: mai frecvent la persoanele în vârstă decât la persoanele mai tinere, din cauza unei perioade lungi de latență între expunerea la azbest (adesea mai mult de 20 de ani) și dezvoltarea bolii.

Analgezie: persoanele în vârstă fragile sunt deosebit de sensibile la efectele deprimante respiratorii ale analgeziei pe bază de opiacee și este necesară o monitorizare atentă atunci când se utilizează acești agenți pentru durerea pleurală.

BOLI ALE DIAFRAGMEI ȘI ALE PERETEI PRACTIC

Tulburări ale diafragmei

Tulburări congenitale

Herniile diafragmatice

Defectele congenitale ale diafragmei pot permite hernierea viscerelor abdominale. Herniile situate posterior prin foramenul lui Bochdalek sunt mai frecvente decât herniile anterioare prin foramenul lui Morgagni.

Eventarea diafragmei

Ridicarea sau bombarea anormală a unui hemidiafragm, cel mai adesea stânga, rezultă din absența totală sau parțială a dezvoltării musculare a septului transvers. Majoritatea eventrațiilor sunt asimptomatice și sunt detectate întâmplător la radiografie în viața adultă, dar detresa respiratorie severă poate fi cauzată în copilărie dacă defectul muscular diafragmatic este extins.

Tulburări dobândite

Ridicarea unui hemidiafragm poate rezulta din paralizie sau alte cauze structurale (Caseta 19.104). Nervul frenic poate fi afectat de carcinomul bronșic, boala vertebrelor cervicale, tumorile cordonului cervical, zona zoster, traumatisme (inclusiv traficul rutier și leziuni la naștere), intervenții chirurgicale și întinderea nervului de către mase mediastinale și anevrisme aortice. Paralizia diafragmatică idiopatică apare ocazional la pacienții altfel apți. Paralizia unui hemidiafragm duce la pierderea de aproximativ 20% a capacității ventilatorii, dar poate să nu fie observată de persoanele altfel sănătoase. Screeningul cu ultrasunete poate fi utilizat pentru a demonstra mișcarea ascendentă paradoxală a hemidiafragmului paralizat la adulmecare. CT a pieptului și gâtului este cea mai bună modalitate de a exclude boala ocultă care afectează nervul frenic.

Slăbiciunea diafragmatică bilaterală apare în neuropatiile periferice de orice tip, inclusiv în sindromul Guillain-Barre (p. 1224), în tulburările care afectează celulele cornului anterior,

de exemplu poliomielita (p. 1207), în distrofiile musculare și în tulburările de țesut conjunctiv precum LES și polimiozita (pp. 11149).

Hernia hiatus este frecventă (p. 865). Ruptura diafragmatică este de obicei cauzată de o leziune prin strivire și este posibil să nu fie detectată decât ani mai târziu. Tulburările respiratorii care provoacă hiperinflația pulmonară, de exemplu emfizemul, și cele care au ca rezultat plămâni mici rigidi, de exemplu fibroza pulmonară difuză, compromit funcția diafragmatică și predispun la oboseală.

Deformări ale peretelui toracic

Cifoscolioza toracică

Anomaliile de aliniere a coloanei dorsale și efectele lor ulterioare asupra formei toracice pot fi cauzate de:

anomalie congenitală

boli vertebrale, inclusiv tuberculoza,

osteoporoza si spondilita anchilozanta

traume

boli neuromusculare, cum ar fi poliomielita.

Cifoza simplă (curbură anteroposterioară crescută) provoacă mai puțină jenă pulmonară decât cifoscolioza (curbură anteroposterioară și laterală). Cifoscolioza, dacă este severă, restricționează și distorsionează expansiunea peretelui toracic și afectează funcția diafragmatică, provocând nepotrivirea ventilației-perfuzie în plămâni. Pacienții cu deformare severă pot dezvolta insuficiență respiratorie de tip II (se manifestă inițial în timpul somnului), hipertensiune pulmonară și insuficiență ventriculară dreaptă. Ele pot fi adesea tratate cu succes cu suport ventilator neinvaziv (p. 193).

Pectus excavatum

Pectus excavatum (pieptul pâlnie) este o afecțiune idiopatică în care corpul sternului, de obicei doar capătul inferior, este curbat spre interior. Inima este deplasată spre stânga și poate fi comprimată între stern și coloana vertebrală, dar doar rareori există tulburări asociate ale funcției cardiace. Deformarea poate limita expansiunea toracică și poate reduce capacitatea vitală. Corecția operativă se efectuează rar și apoi numai din motive cosmetice.

Pectus carinatum

Pectus carinatum (pieptul porumbeilor) este frecvent cauzat de astmul bronșic sever în timpul copilăriei. Foarte ocazional, această deformare poate fi produsă de rahitism sau poate fi idiopatică.

Informații suplimentare și mulțumiri

Site-uri web

www.brit-thoracic.org.uk Site-ul web al Societății Toracice Britanice cu acces la ghiduri privind o serie de afecțiuni respiratorii.

www.ersnet.org Societatea Europeană de Respirație oferă informații despre educație și cercetare și informații despre pacienți.

www.ginasthma.com Site-ul Web al Inițiativei Globale pentru Astm bronșic cu o imagine de ansamblu cuprinzătoare asupra astmului.

www.goldcopd.com Site-ul Web al Inițiativei Globale pentru Bolile pulmonare obstructive cronice care conține o prezentare cuprinzătoare a BPOC.

www.thoracic.org Societatea Americană de Torac oferă informații despre educație și cercetare și informații despre pacienți.

Mulțumiri de cifre

Pagina 645 inserții (colapsul lobului superior) http://3.bp.blogspot.com; (pneumotorax) http://chestatlas.com; (revărsat pleural) www.ispub.com.

Fig. 19.2 www.Netter.com Ilustrațiile 155 (bronhie, acin) și 191 (circulație), Elsevier.

Fig. 19.4 Innes JA. Esențialele medicinei lui Davidson. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2009 (Fig. 19.4, p. 791); drepturi de autor Elsevier.

Fig. 19.6AC http://radiology.rsnajnls.org.

Fig. 19.8 Adaptat după Flenley D. Lancet 1971; 1:1921.

Fig. 19.16 OMS Supravegherea globală, prevenirea și controlul bolilor respiratorii cronice: o abordare cuprinzătoare.

Fig. 19.22 Ghidul Societății Toracice Britanice și SIGN privind managementul astmului.

Fig. 19.28 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, www.goldcopd.com.

Fig. 19.35 Maartens G, Wilkinson RJ. Tuberculoză. Lancet 2007; 370:2030-2043.

Fig. 19.52 Adaptare după Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. Noul sistem de stadializare a cancerului pulmonar. Piept 2009; 136:260-271.

Fig. 19.53 Johnson N McL. Medicina respiratorie. Oxford: Blackwell Science; 1986.

Fig. 19.60 inset (eritem nodosum) Savin JA, Hunter JAA, Hepburn NC. Semne ale pielii în medicina clinică. Londra: Mosby-Wolfe; 1997; drepturi de autor Elsevier.

MWJ Strachan

J. Newell-Price

Boala endocrina

20

Efectele târzii ale terapiei cancerului infantil 796

EXAMEN CLINIC ÎN BOLI ENDOCRINE

Tensiunea arterială

Hipertensiune arterială în sindroamele Cushing și Conn, feocromocitom Hipotensiune arterială în insuficiența suprarenală

Puls Q

Fibrilație atrială Tahicardie sinusală Bradicardie Pielea Q Distribuția părului Uscat/gras Pigmentare/paloare Echimoze Vitiligo Striae Grosimea

Cap

Ochi

Boala Graves (vezi alaturat)

Diplopie

Defect de câmp vizual

(vezi vizavi)

Păr

Alopecie

Chelie frontală

Caracteristici faciale Hipotiroidian Hirsutism Acromegalie Cushing

Stare psihică Letargie

Depresie Confuzie

Libido

Un prognatism în acromegalie

Observare

Înălțime și greutate

Un mixoedem pretibial în boala Graves

Vitiligo în boala autoimună A specifică organului

Pigmentarea cutelor A din cauza nivelurilor ridicate de ACTH în boala Addison

Mâinile acromegalice. Notă extinderea țesutului moale A care provoacă modificări „ca de cazmă”.

â Gâtul

Voce

Răgușit, de exemplu hipotiroidian virilizat

Glanda tiroida (vezi alaturat) Gusa

Noduli

Mâinile

Eritem palmar Tremor Acromegalie Sindrom de tunel carpian

O gușă multinodulară

Sânii

Galactoree

Ginecomastie

Grăsimea corporală

Obezitatea centrală în sindromul Cushing și deficitul de hormon de creștere

10 oase

Fracturi de fragilitate (de exemplu, ale vertebrelor, gâtului femurului sau radiusului distal)

Genitale

Virilizare

Dezvoltarea pubertală

Volumul testicular

12 picioare

Miopatie proximală

Mixoedem

Majoritatea examinării în endocrinologie se face prin observație

Observarea inteligentă poate duce adesea la diagnosticarea „la fața locului” a tulburărilor endocrine

Accentul examinării variază în funcție de glanda sau hormonul care se crede că este implicat

Boala endocrină provoacă sindroame clinice cu simptome și semne care implică multe sisteme de organe, reflectând efectele diverse ale deficienței și excesului de hormoni. Accentul examenului clinic depinde de glanda sau hormonul despre care se crede că este anormal.

Diabetul zaharat (descris în detaliu în cap. 21) și bolile tiroidiene sunt cele mai frecvente tulburări endocrine.

M Examinarea
câmpurilor vizuale prin confruntare

• Inspectați din față și lateral Edemul periorbitar (Fig. 20.7) Inflamație conjunctivală (chemoză)

Ulcerație corneeană Proptoză (exoftalmie)* Retracția pleoapelor*

Normal

Proptoza

Retragerea capacului

Stați vizavi de pacient

Tu și pacientul acoperiți ochii opuși

Aduceți încet știința roșie (sau degetul care se mișcă) la vedere din extremitatea vederii, așa cum se arată

Cereți pacientului să spună „acum” când apare

Continuați să mutați pinul în centrul vederii și rugați pacientul să vă spună dacă dispare

Repetați în fiecare din cele patru cadrane

Repetați în celălalt ochi

O hemianopie bitemporală este descoperirea clasică în macroadenoamele hipofizare (p. 789)

Gama de mișcări ale ochilor

Întârzierea capacului la privirea coborâtă*

Diplopie la privirea laterală

Reflexe pupile

Defect aferent (pupilele se strâng în continuare la oscilarea luminii către ochiul neafectat, Caseta 26.28)

• Vedere

Acuitate vizuală afectată Pierderea vederii culorilor Defecte ale câmpului vizual

• Oftalmoscopie Paloarea discului optic Papiloedem

Coborâre normală

Coborâre lag capac

Normal

Proptoza dreaptă și defect pupilar aferent

*Notați poziția pleoapelor în raport cu irisul.

[7) Examenul glandei tiroide

Inspectați din față în lateral

Palpați din spate

Tiroida se mișcă la înghițire Ganglioni limfatici cervicali Deviația traheală

Auscultați pentru bătaie

Cereți pacientului să-și țină respirația Dacă este prezent, verificați dacă există murmur radiant

Percus pentru tiroida retrosternală

Luați în considerare semnele sistemice ale disfuncției tiroidiene (caseta 20.7)

incl. tremor, eritem palmar, periferii calde, tahicardie, lag pleoapelor

Constatari anormale

Gușă moale difuză cu bătaie

Boala Graves (p. 747) Gușă difuză fermă

Tiroidita Hashimoto (p. 751) Gușă sensibilă difuză

Tiroidită subacută (pag. 751)

Gușă multinodulară (p. 752)

± Extensie retrosternală, compresie traheală

Endocrinologia se referă la sinteza, secreția și acțiunea hormonilor. Aceștia sunt mesageri chimici eliberați de glandele endocrine care coordonează activitățile multor celule diferite. Bolile endocrine pot afecta, prin urmare, mai multe organe și sisteme. Acest capitol descrie principiile endocrinologiei înainte de a se ocupa de funcția și bolile fiecărei glande pe rând.

Unele tulburări endocrine sunt frecvente, în special cele ale tiroidei, glandelor paratiroide, sistemului reproducător și celulelor P ale pancreasului (cap. 21). De exemplu, disfuncția tiroidiană apare la mai mult de 10% din populație din zonele cu deficit de iod, precum Himalaya, și 4% dintre femeile cu vârsta cuprinsă între 20-50 de ani din Marea Britanie. Unele boli endocrine devin din ce în ce mai frecvente în asociere cu boli emergente; Infecția cu HIV este asociată în special cu insuficiența suprarenală. Sindroamele endocrine mai puțin frecvente sunt descrise mai târziu în capitol.

Puține terapii endocrine au fost evaluate prin studii controlate randomizate, în parte pentru că terapia de substituție hormonală (de exemplu, cu levotiroxină) are beneficii clinice evidente, iar studiile controlate cu placebo ar fi lipsite de etică și, în parte, pentru că multe boli endocrine sunt rare, ceea ce face studiile dificil de efectuat. Recomandările pentru „medicina bazată pe dovezi" sunt, prin urmare, relativ rare. Acestea se referă în principal la utilizarea terapiei care este „opțională" și/sau disponibilă recent, cum ar fi înlocuirea cu estrogen la femeile aflate în postmenopauză, terapia cu androgeni la bărbații în vârstă și înlocuirea hormonului de creștere.

O privire de ansamblu asupra endocrinologiei

Elementele de răspuns de anatomie și fiziologie funcționale asupra ADN-ului pentru a regla expresia genelor (p. 42).

Modelul clasic al funcției endocrine implică hormoni sintetizați în glandele endocrine, care sunt eliberați în circulație și acționează în locuri îndepărtate de cele de secreție (ca în fig. 20.1). Cu toate acestea, sunt acum recunoscute niveluri suplimentare de reglementare. Multe alte organe secretă hormoni sau contribuie la metabolismul periferic și la activarea pro-hormonilor. Un exemplu notabil este producerea de estrogeni din androgeni suprarenali în țesutul adipos de către enzima aromatază. Unii hormoni, cum ar fi neurotransmițătorii, acționează în mod paracrin pentru a afecta celulele adiacente sau acționează într-un mod autocrin pentru a afecta comportamentul celulei care produce hormonul.

Patologia endocrina

Pentru fiecare axă endocrină sau glandă majoră, bolile pot fi clasificate așa cum se arată în caseta 20.1. Patologia care apare în cadrul glandei este adesea numită boală „primară" (de exemplu, hipotiroidismul primar în tiroidita Hashimoto), în timp ce stimularea anormală a glandei este adesea numită boală „secundară" (de exemplu, hipotiroidismul secundar la pacienții cu o tumoare pituitară și deficit de hormoni de stimulare a tiroidei). Unele procese patologice pot afecta mai multe glande endocrine (p. 795); acestea pot avea o bază genetică (cum ar fi tulburările endocrine autoimune specifice organului și sindroamele neoplaziei endocrine multiple (MEN)) sau pot fi o consecință a terapiei pentru o altă boală (de exemplu, în urma tratamentului cancerului infantil cu chimioterapie și/sau radioterapie).

Reglarea Hipotalamus Glandele pituitare/ținte Hormonii țintă Funcția

Estrogen

Progesteron

Androgen
Prolactină
Inhibină

Stresul cu estrogeni

IGF-1

Ritm
circadian
Stres
Cortizol

Osmolalitate
Volumul intravascular

TRH

Dopamina

CRH

ADH

Oxitocina

GnRH

ACTH

TSH

Prolactina

GH

tiroida

Sânul

Ficat

LH
FSH

Gonade:
testicule sau
ovare

Estrogen
Progesteron
Androgen

Reproducere

GHRH

Somatostatina

T4

T3

Metabolism

IGF-1
IGF-BP3

Alăptarea

Creştere

echilibru

Alăptarea

Fig. 20.2 Principalele „axe” endocrine. Unele glande endocrine majore nu sunt controlate de hipofiza. Acestea includ glandele paratiroide (reglate de concentrațiile de calciu, p. 766), zona glomeruloasă suprarenală (reglată de sistemul renină-angiotensină, p. 771) și pancreasul endocrin (cap. 21). Cursivele arată o reglare negativă. (ACTH = hormon adrenocorticotrofic; ADH = hormon antidiuretic, arginină vasopresină;

CRH = hormon de eliberare a corticotrofinei; FSH = hormon foliculo-stimulator; GH = hormon de creștere; GHRH = hormon de eliberare a hormonului de creștere; GnRH =

hormon de eliberare a gonadotrofinelor; IGF-1 = factor de creștere asemănător insulinei-1; IGF-BP3 = proteina-3 de legare a IGF; LH = hormon luteinizant: T3 = triiodotironina; T4 = tiroxina; TRH = hormon de eliberare a tirotrofinei; TSH = hormon de stimulare a tiroidei).

Excesul de hormoni

Supraproducție a glandei primare

Secundar în excesul de substanță trofică

Deficiență hormonală

Insuficiență primară a glandei

Secundar la deficitul de hormon trofic

Hipersensibilitate hormonală

Eșecul inactivarii hormonului

Supraactivitate/hipersensibilitate a organelor țintă

Rezistența hormonală

Eșecul activării hormonului

Rezistența organelor țintă

Tumori nefuncționale

Investigarea bolii endocrine

Principiile investigației endocrine

Momentul de măsurare

Eliberarea multor hormoni este ritmică (pulsatilă, circadiană sau lunară), astfel încât măsurarea aleatorie poate fi invalidă și pot fi necesare teste secvențiale sau dinamice

Alegerea testelor biochimice dinamice

Anomaliile sunt adesea caracterizate prin pierderea reglarii normale a secretiei hormonale

Dacă se suspectează deficiența hormonală, alegeți un test de stimulare

Dacă se suspectează excesul de hormoni, alegeți un test de supresie

Cu cât există mai multe teste dintre care să alegeți, cu atât este mai puțin probabil ca orice test să fie infailibil, așa că evitați interpretarea unui rezultat izolat

Imagistica

Celulele secretoare preiau, de asemenea, substraturi, care pot fi etichetate

Majoritatea glandelor endocrine au o prevalență mare de „incidentaloame", așa că nu scanați decât dacă biochimia confirmă disfuncția endocrină sau problema principală este o tumoare

Biopsie

Multe tumori endocrine sunt greu de clasificat histologic (de exemplu, carcinomul suprarenal și adenom)

Prezentarea problemelor în bolile endocrine

Bolile endocrine sunt prezente în multe moduri diferite și clinicienilor din multe discipline diferite. Sindroamele clasice sunt descrise în relație cu glandele individuale în secțiunile următoare. Adesea, însă,

prezentarea este cu simptome nespecifice (Casa 20.3) sau cu anomalii biochimice asimptomatice. În plus, bolile endocrine sunt întâlnite în diagnosticul diferențial al plângerilor comune discutate în alte capitole ale acestei cărți, inclusiv anomalii electrolitice (cap. 16), hipertensiune arterială (cap. 18), obezitate (cap. 5) și osteoporoza (cap. 25). Deși bolile glandelor suprarenale, hipotalamusului și hipofizei sunt relativ rare, diagnosticul lor se bazează adesea pe observarea clinică inteligentă la un pacient cu plângeri nespecifice, deci este important ca medicii să fie familiarizați cu caracteristicile lor cheie.

GLANDA TIROIDĂ

Bolile tiroidei afectează predominant femeile și sunt frecvente, apar la aproximativ 5% din populație. Axa tiroidiană este implicată în reglarea diferențierii celulare și a metabolismului în aproape toate celulele nucleate, astfel încât tulburările funcției tiroidiene au manifestări diverse. Bolile structurale ale glandei tiroide, cum ar fi gușa, apar frecvent la pacienții cu funcție tiroidiană normală. Bolile tiroidei sunt rezumate în Caseta 20.4.

Anatomie, fiziologie și investigații funcționale

100 pg/zi sunt necesare pentru a menține funcția tiroidiană la adulți. Tiroida secretă predominant tiroxină (T4) și doar o cantitate mică de triiodotironină (T3); aproximativ 85% din T3 din sânge este produs din T4 de o familie de enzime monodeiodinaze care sunt active în multe țesuturi, inclusiv în ficat, mușchi, inimă și rinichi. Seleniul este o componentă integrală a acestor monodeiodinaze. T4 poate fi considerat un pro-hormon, deoarece are un timp de înjumătățire în sânge mai lung decât T3 (aproximativ 1 săptămână comparativ cu aproximativ 18 ore) și leagă și activează receptorii hormonilor tiroidieni mai puțin eficient decât T3. T4 poate fi, de asemenea, convertit în metabolitul inactiv, T3 invers.

T3 și T4 circulă în plasmă aproape în întregime (> 99%) legați de proteinele de transport, în principal globulina de legare a tiroxinei (TBG). Sunt hormonii liberi sau nelegaţi care difuzează în țesuturi și exercită diverse acțiuni metabolice. Unele laboratoare folosesc teste care măsoară T4 și T3 total în plasmă, dar este din ce în ce mai frecvent să se măsoare T4 și T3 liber. Avantajul măsurătorilor de hormoni liberi este că nu sunt influențate de modificări ale concentrației proteinelor de legare; în sarcină, de exemplu, nivelurile de TBG sunt crescute și T3 și T4 total pot fi crescute, dar nivelurile de hormoni tiroidieni liberi sunt normale.

Producția de T3 și T4 la nivelul tiroidei este stimulată de tirotropină (hormon de stimulare a tiroidei, TSH), o glicoproteină eliberată de celulele tirotrofice ale hipofizei anterioare, ca răspuns la tripeptidul hipotalamic, hormonul de eliberare a tirotrofinei (TRH). Un ritm circadian al secreției de TSH poate fi demonstrat cu un vârf la 0100 ore și minim la 1100 ore, dar variația este mică, astfel încât funcția tiroidiană poate fi evaluată în mod fiabil dintr-o singură probă de sânge prelevată în orice moment al zilei și nu necesită, de obicei, nicio stimulare dinamică sau teste de supresie. Există un feedback negativ al hormonilor tiroidieni asupra hipotalamusului și hipofizarului, astfel încât în tireotoxicoză, când concentrațiile plasmatice ale T3 și T4 sunt crescute, secreția de TSH este suprimată. Dimpotrivă, în hipotiroidismul datorat bolii glandei tiroide, scăderea T3 și T4 sunt asociate cu un nivel ridicat.

Celulele parafoliculare (C).

Coloid

Epiteliul folicular

Tg

T4

3

5

Iodură

Globule roșii

MIT

DIT

T4

T3

Celula foliculară

Stimulează toți pașii ®—® + hiperplazie

f Extracelular ■

Iodură de lichid TSH

Feedback negativ

Sânge .

T4,T3 gratuit (< 1%)

T3 T4

Țesuturile țintă

Creșterea ratei metabolice Mimează acțiunea p-adrenergică, de exemplu asupra ritmului cardiac, motilității intestinale

1 activare SNC

' Demineralizarea osului

Diferențierea celulară etc.

20

Legat de proteine

T4, T3 (> 99%)

Fig. 20.3 Structura și funcția glandei tiroide. (1) Tiroglobulina (Tg) este sintetizată și secretată în coloidul foliculului. (2) Iodura anorganică (I-) este transportată activ în celula foliculară („capcană”). (3) Iodura este transportată pe suprafața coloidală de un transportor (pendrin, defect în sindromul Pendred) și „organizată” de enzima peroxidază tiroidiană, care o încorporează în aminoacidul tirozină de pe suprafața Tg pentru a forma monoiodotirozină (MIT) și diiodotirozină (DIT). (4) Tirozinele iodate se cuplează pentru a forma T3 și T4. (5) Tg este endocitozată. (6) Tg este scindată prin proteoliză pentru a elibera tirozina iodata și hormonii tiroidieni. (7) Tirozina

iodata este dehalogenată pentru a recicla iodura. (8) T4 este transformat în T3 de către 5'-monodeiodinază.

20.5 Cum se interpretează rezultatele testelor funcției tiroidiene

nivelurile circulante de TSH. Hipofiza anterioară este foarte sensibilă la modificări minore ale nivelurilor hormonilor tiroidieni în intervalul de referință. Deși intervalul de referință pentru T4 liber este de 9-21 pmol/L (700-1632 pg/dL), o creștere sau scădere de 5 pmol/L la o persoană la care nivelul este de obicei de 15 pmol/L ar fi asociată, pe de o parte, cu TSH nedetectabil și, pe de altă parte, cu un TSH crescut. Din acest motiv, TSH este de obicei considerată cea mai utilă investigație a funcției tiroidiene. Cu toate acestea, interpretarea valorilor TSH fără a lua în considerare nivelurile hormonilor tiroidieni poate fi înșelătoare la pacienții cu boală pituitară (vezi Caseta 20.58, p. 787). Mai mult, TSH poate dura câteva săptămâni pentru a „prinde din urmă" nivelurile de T4 și T3, de exemplu, atunci când suprimarea prelungită a TSH în tireotoxicoză este ameliorată prin terapia antitiroidiană. Anticorpii heterofili pot interfera, de asemenea, cu testul TSH și pot provoca o măsurare fals ridicată. Modelele comune ale rezultatelor anormale ale testelor funcției tiroidiene și interpretarea lor sunt prezentate în Caseta 20.5.

Alte modalități utilizate în mod obișnuit în investigarea bolii tiroidiene includ măsurarea anticorpilor împotriva receptorului TSH sau a altor antigene tiroidiene (vezi Caseta 20.8, p. 741), imagistica radioizotopică, biopsia prin aspirație cu ac fin și ultrasunetele. Utilizarea lor este descrisă mai jos.

Prezentând probleme în boala tiroidiană

Cele mai frecvente prezentari sunt hipertiroidismul (tirotoxicoza), hipotiroidismul si marirea tiroidei (gusa sau nodul tiroidian). Disponibilitatea pe scară largă a testelor funcționale tiroidiene a condus la identificarea din ce în ce mai frecventă a pacienților cu rezultate anormale care fie sunt asimptomatici, fie au plângeri nespecifice, cum ar fi oboseala și creșterea în greutate.

Tireotoxicoza

Tireotoxicoza descrie o constelație de caracteristici clinice care decurg din nivelurile circulante crescute ale hormonului tiroidian. Cele mai frecvente cauze sunt boala Graves, gușa multinodulară și nodulii tiroidieni care funcționează autonom (adenom toxic) (Caseta 20.6). Tiroidita este mai frecventă în părțile lumii unde apar infecții virale relevante, cum ar fi America de Nord.

Evaluare clinică

Manifestările clinice ale tireotoxicozei sunt prezentate în Caseta 20.7 și o abordare a diagnosticului diferențial este prezentată în Figura 20.4. Cele mai frecvente simptome sunt scăderea în greutate cu apetit normal sau crescut, intoleranța la căldură, palpitațiile, tremorul și iritabilitatea. Tahicardia, eritemul palmar și întârzierea pleoapelor sunt semne frecvente. Nu toți pacienții au o gușă palpabilă, dar clinicienii cu experiență pot discrimina gușa moale difuză a bolii Graves de mărirea neregulată a unei guși multinodulare. Toate cauzele tireotoxicozei pot provoca retragerea și întârzierea pleoapelor, datorită potențerii inervației simpatice a mușchilor ridicatori palpebrei, dar numai boala Graves provoacă alte caracteristici ale oftalmopatiei, inclusiv edem periorbital, iritație conjunctivală, exoftalmie și diplopie. Mixoedemul pretibial (p. 751) și acropahia tiroidiană rară (a

Într-o serie de 2087 de pacienți care s-au prezentat la Royal Infirmary din Edinburgh pe o perioadă de 10 ani.

Caracterizat printr-o absorbție neglijabilă a radioizotopilor.

3i.e. Teratom ovarian care conține țesut tiroidian.

4 Gonadotrofina corionică umană are activitate de stimulare a tiroidei.

hipertrofia periostală, care nu se poate distinge de bătaia cu degetele) sunt, de asemenea, specifice bolii Graves.

Investigatii

Investigațiile de primă linie sunt T3, T4 și TSH seric. Dacă se găsesc valori anormale, testele trebuie repetate și anormalitatea confirmată, având în vedere necesitatea probabilă de tratament medical prelungit sau terapie distructivă. La majoritatea pacienților, T3 și T4

seric sunt ambele crescute, dar T4 este în partea superioară a intervalului de referință și T3 crescut (toxicoză T3) în aproximativ 5%. TSH-ul seric este nedetectabil în tireotoxicoza primară, dar valorile pot fi crescute în sindromul foarte rar al tireotoxicozei secundare cauzat de un adenom hipofizar care produce TSH. Când tirotoxicoza biochimică a fost confirmată, ar trebui întreprinse investigații suplimentare pentru a determina cauza subiacentă, inclusiv măsurarea anticorpilor receptorilor TSH (TRAb, crescut în boala Graves, Caseta 20.8) și scanarea izotopilor, așa cum se arată în Figura 20.4. Alte anomalii nespecifice sunt frecvente (caseta 20.9). Un ECG poate demonstra tahicardie sinusală sau fibrilație atrială.

Testele de absorbție a iodului radioactiv măsoară proporția de izotop care este prins în întreaga glanda, dar au fost în mare măsură înlocuite de scanările scintigrafiei cu 99mtechnețiu, care indică, de asemenea, captarea, sunt mai rapid de efectuat cu o doză mai mică de radioactivitate și oferă o imagine cu rezoluție mai mare. În tirotoxicoza cu absorbție redusă, cauza este de obicei o tiroidită tranzitorie (p. 751). Ocazional, pacienții induc „tirotoxicoză factivă" prin consumul în cantități excesive de preparat cu hormoni tiroidieni, cel mai adesea levotiroxină. Tiroxina exogenă suprimă secreția hipofizară de TSH și, prin urmare, absorbția de iod, tiroglobulina serică și eliberarea de hormoni tiroidieni endogeni. Raportul T4:T3 (de obicei

PjL 20.7 Caracteristicile clinice ale disfuncției tiroidiene

20

20.8 Prevalența autoanticorpilor tiroidieni (%)

30 : 1 în tireotoxicoza convenţională) este crescută la peste 70 : 1 deoarece T3 circulant în tireotoxicoza fictică este derivată exclusiv din monodeiodarea periferică a T4 şi nu din secreţia tiroidiană. Combinația dintre absorbția neglijabilă a iodului, raportul ridicat T4:T3 și tiroglobulina scăzută sau nedetectabilă este diagnostică.

20.9 Anomalii nespecifice de laborator în disfuncția tiroidiană*

Tireotoxicoza

Enzime serice: alanina aminotransferaza crescută, y-glutamil transferaza (GGT) și fosfatază alcalină din ficat și oase

Bilirubina crescută

Hipercalcemie ușoară

Glicozurie: diabet zaharat asociat, glicozurie „lag storage".

Hipotiroidismul

Enzime serice: creatinkinaza crescuta, aspartat aminotransferaza, lactat dehidrogenaza (LDH)

Hipercolesterolemie

Anemie: normocromă normocitară sau macrocitară

Hiponatremie

*Aceste anomalii nu sunt utile în diagnosticul diferențial, astfel încât testele trebuie evitate și orice investigație ulterioară întreprinsă numai dacă anomaliile persistă atunci când pacientul este eutiroidian.

management

Tratamentul definitiv al tireotoxicozei depinde de cauza de bază și poate include medicamente antitiroidiene, iod radioactiv sau intervenții chirurgicale. Un antagonist neselectiv al receptorilor Ș-adrenergici (Ș-blocant), cum ar fi propranololul

Fig. 20.4 Stabilirea diagnosticului diferenţial în tireotoxicoză. (1) Oftalmopatia Graves se referă la caracteristicile clinice ale exoftalmiei și edemului periorbital și conjunctival, nu doar lagerul și retragerea pleoapelor care pot apărea în toate formele de tireotoxicoză. (2) Anticorpii receptorilor TSH sunt foarte rari la pacienții fără boală tiroidiană autoimună, dar apar doar la 80-95% dintre pacienții cu boala Graves; un test pozitiv este prin urmare confirmator, dar un test negativ nu exclude

boala Graves. Alți anticorpi tiroidieni (de exemplu, anticorpi anti-peroxidază și anti-tiroglobulină) nu sunt de ajutor în diagnosticul diferențial, deoarece apar frecvent în populație și sunt întâlniți cu mai multe dintre afecțiunile care provoacă tireotoxicoză. (3) Scintigrafia nu este necesară în majoritatea cazurilor de tireotoxicoză indusă de medicamente. (4) Scanări cu pertechnetat de tehnic 99m ale pacienților cu tireotoxicoză. În tireotoxicoza cu absorbție scăzută, cel mai frecvent din cauza unei tiroidite virale, post-partum sau indusă de iod, există izotop neglijabil detectat în regiunea tiroidei, deși captarea este evidentă în glandele salivare din apropiere (nu este prezentată aici). Într-un adenom toxic există o lipsă de captare a izotopului de către restul glandei tiroide din cauza suprimării TSH-ului seric. În gușa multinodulară există o captare relativ scăzută, neregulată în noduli; un astfel de aspect nu este întotdeauna asociat cu o tiroidă palpabilă. În boala Graves există captarea difuză a izotopului.

(160 mg pe zi) sau nadolol (40-80 mg pe zi), va atenua, dar nu va elimina simptomele la majoritatea pacienților în decurs de 24-48 de ore. Beta-blocantele nu trebuie utilizate pentru tratamentul pe termen lung al tireotoxicozei, dar sunt extrem de utile pe termen scurt, în timp ce pacienții așteaptă consultarea la spital sau urmează terapia cu 131I.

Fibrilația atrială în tireotoxicoză

Fibrilația atrială apare la aproximativ 10% dintre pacienții cu tireotoxicoză. Incidența crește odată cu vârsta, astfel încât aproape jumătate din toți bărbații cu tirotoxicoză peste 60 de ani sunt afectați. Mai mult, tireotoxicoza subclinica (p. 745) este un factor de risc pentru fibrilația atrială. În mod caracteristic, frecvența ventriculară este puțin influențată de digoxină, dar răspunde la adăugarea unui blocant Ș. Complicațiile vasculare tromboembolice sunt deosebit de frecvente în fibrilația atrială tireotoxică, astfel încât anticoagularea cu warfarină este necesară, dacă nu este contraindicată. Odată ce concentrațiile de hormon tiroidian și TSH au revenit la normal, fibrilația atrială va reveni spontan la ritmul sinusal la aproximativ 50% dintre pacienți, dar poate fi necesară cardioversia în rest.

Criza tirotoxică („furtună tiroidiană”)

Aceasta este o complicație rară, dar care pune viața în pericol a tirotoxicozei. Semnele cele mai proeminente sunt febra, agitația, confuzia, tahicardia sau fibrilația atrială și, la pacientul în vârstă, insuficiența cardiacă. Este o urgență medicală, care are o mortalitate de 10% în ciuda recunoașterii și tratamentului precoce. Criza tirotoxică este cel mai frecvent precipitată de infecție la un pacient cu tirotoxicoză nerecunoscută anterior sau tratată inadecvat. De asemenea, se poate dezvolta la scurt timp după tiroidectomia subtotală la un pacient prost pregătit sau în câteva zile de la terapia cu 131I, atunci când leziunile acute ale iradierii pot duce la o creștere tranzitorie a nivelurilor serice de hormoni tiroidieni.

Pacienții trebuie rehidratați și administrați propranolol, fie oral (80 mg de 4 ori pe zi), fie intravenos (1-5 mg de 4 ori pe zi). Ipodatul de sodiu (500 mg pe zi pe cale orală) va restabili nivelul seric de T3 la normal în

48-72 ore. Acesta este un mediu de contrast radiografic care nu numai că inhibă eliberarea hormonilor tiroidieni, dar reduce și conversia T4 în T3 și este, prin urmare, mai eficient decât iodura de potasiu sau soluția Lugol. Dexametazona (2 mg de 4 ori pe zi) și amiodarona au efecte similare. Carbimazol oral 40-60 mg zilnic (p. 748) trebuie administrat pentru a inhiba sinteza noului hormon tiroidian. Dacă pacientul este inconștient sau nu cooperează, carbimazolul poate fi administrat rectal cu efect bun, dar nu este disponibil niciun preparat pentru utilizare parenterală. După 10-14 zile, pacientul poate fi de obicei menținut doar cu carbimazol.

Hipotiroidismul

Hipotiroidismul este o afecțiune frecventă cu diverse cauze (caseta 20.10), dar bolile autoimune (tiroidita Hashimoto) și insuficiența tiroidiană în urma 131I sau tratamentul chirurgical al tireotoxicozei reprezintă peste 90% din cazuri, cu excepția zonelor în care deficitul de iod este endemic. Femeile sunt afectate de aproximativ șase ori mai des decât bărbații.

Evaluare clinică

Prezentarea clinică depinde de durata și severitatea hipotiroidismului. Cei la care insuficiența tiroidiană completă s-a dezvoltat insidios

luni sau ani pot prezenta multe dintre caracteristicile clinice enumerate în Caseta 20.7. O consecință a hipotiroidismului prelungit este infiltrarea multor țesuturi corporale de către mucopolizaharide, acid hialuronic și sulfat de condroitină, rezultând o voce joasă, auz slab, vorbire neclară din cauza limbii mari și compresie a nervului median la încheietura mâinii (sindromul tunelului carpian). Infiltrarea dermei dă naștere la edem fără gropi (mixoedem), care este cel mai marcat la nivelul pielii mâinilor, picioarelor și pleoapelor. Umflarea periorbitală rezultată este adesea izbitoare și poate fi combinată cu paloarea feței din cauza vasoconstricției și anemiei, sau o nuanță galben-lămâie a pielii cauzată de carotenemie, împreună cu buzele violet și înroșirea malară. Cu toate acestea, majoritatea cazurilor de hipotiroidism nu sunt evidente din punct de vedere clinic și trebuie menținut un indice ridicat de suspiciune, astfel încât diagnosticul să nu fie trecut cu vederea la persoanele care se plâng de simptome nespecifice, cum ar fi oboseala, creșterea în greutate, depresia sau sindromul de tunel carpian.

Caracteristicile discriminatorii cheie din istorie și examinare sunt evidențiate în Figura 20.5. Trebuie avută grijă pentru identificarea pacienților cu hipotiroidism tranzitoriu, la care terapia cu levotiroxină pe tot parcursul vieții este inadecvată. Aceasta se observă adesea în primele 6 luni după tiroidectomia subtotală sau tratamentul cu 131I al bolii Graves, în faza

post-tirotoxică a tiroiditei subacute și în tiroidita postpartum. În aceste condiții, tratamentul cu levotiroxină nu este întotdeauna necesar, deoarece pacientul poate fi asimptomatic în perioada scurtă de insuficiență tiroidiană.

Investigatii

În marea majoritate a cazurilor, hipotiroidismul rezultă dintr-o tulburare intrinsecă a glandei tiroide (hipotiroidism primar). În această situație, T4 seric este scăzut și TSH este crescut, de obicei peste 20 mU/L. Măsurătorile T3 serice nu sunt utile, deoarece nu fac o discriminare sigură între eutiroidism și hipotiroidism. Hipotiroidismul secundar este rar și este cauzat de eșecul secreției de TSH la o persoană cu boală hipotalamică sau hipofizară anterioară. Alte anomalii nespecifice sunt prezentate în caseta 20.9. În hipotiroidismul sever, prelungit, electrocardiograma (ECG) demonstrează clasic bradicardie sinusală cu complexe de joasă tensiune și anomalii ale segmentului ST și ale undei T. Măsurarea anticorpilor peroxidazei tiroidiene este utilă, dar rareori sunt necesare investigații suplimentare (vezi Fig. 20.5).

management

Tratamentul este cu înlocuire cu levotiroxină. Se obișnuiește să se înceapă cu o doză mică de 50 pg pe zi timp de 3 săptămâni, crescând ulterior la 100 pg pe zi timp de încă 3 săptămâni și în final la o doză de întreținere de 100-150 pg pe zi. La pacienții mai tineri, este sigur să inițiezi levotiroxină la o doză mai mare (de exemplu, 100 pg pe zi), pentru a permite o normalizare mai rapidă a nivelurilor de hormoni tiroidieni. Levotiroxina are un timp de înjumătățire de 7 zile, așa că trebuie luată întotdeauna ca o singură doză zilnică și trebuie să treacă cel puțin 6 săptămâni înainte de a repeta testele funcției tiroidiene și de a ajusta doza, de obicei cu 25 pg pe zi. Pacienții se simt mai bine în 2-3 săptămâni. Reducerea greutății și umflarea periorbitală are loc rapid, dar refacerea pielii și a texturii părului și

rezolvarea oricăror efuzii poate dura 3-6 luni. După cum este ilustrat în Figura 20.5, majoritatea pacienților nu necesită o analiză de specialitate, dar vor necesita terapie cu levotiroxină pe tot parcursul vieții.

Doza de levotiroxină trebuie ajustată pentru a menține TSH-ul seric în intervalul de referință. Pentru a realiza acest lucru, T4 seric trebuie adesea să fie în partea superioară a intervalului de referință sau chiar ușor crescut, deoarece T3 necesar pentru activarea receptorului este derivat exclusiv din conversia T4 în țesuturile țintă, fără contribuția obișnuită a secreției tiroidiene. Unii medici susțin înlocuirea combinată cu T4 și T3 sau preparate din extract de tiroidă animală, dar această abordare rămâne controversată și nu este susținută de dovezi solide. Unii pacienți rămân simptomatici în ciuda normalizării TSH și ar putea dori să ia suplimentar levotiroxină, care suprimă TSH. Cu toate acestea, suprimarea TSH-ului este un factor de risc pentru osteoporoză și fibrilație atrială (p. 745; tireotoxicoză subclinică), așa că această abordare nu poate fi recomandată.

Este important să se măsoare funcția tiroidiană la fiecare 1-2 ani odată ce doza de levotiroxină este stabilizată. Acest lucru încurajează conformitatea pacientului cu terapia și permite ajustarea pentru variabila activitate tiroidiană subiacentă și alte modificări ale cerințelor de levotiroxină (caseta 20.11). Unii pacienți au o creștere persistentă a TSH-ului seric în ciuda unei doze de substituție aparent adecvate de levotiroxină; cel mai frecvent, aceasta este o consecință a complianței suboptime la terapie. Pot exista diferențe de biodisponibilitate între numeroasele preparate generice de levotiroxină și, prin urmare, dacă o persoană se confruntă cu modificări marcate ale TSH-ului seric în ciuda conformității optime, ar putea fi luată în considerare prescrierea unui preparat de marcă de levotiroxină. Absorbția levotiroxinei este maximă atunci când medicamentul este luat înainte de culcare și poate fi optimizată suplimentar prin administrarea unui supliment de vitamina C.

La unii pacienți cu complianță slabă, levotiroxina este luată cu sârguință sau chiar în exces cu câteva zile înainte de o vizită la clinică, rezultând o combinație aparent anormală a unui T4 seric ridicat și TSH crescut (vezi Caseta 20.5, p. 739).

Înlocuirea levotiroxinei în boala cardiacă ischemică

Hipotiroidismul și boala cardiacă ischemică sunt afecțiuni comune care apar adesea împreună. Deși angina pectorală poate rămâne neschimbată ca severitate sau poate dispărea, în mod paradoxal, odată cu restabilirea ratei metabolice, exacerbarea ischemiei miocardice, infarct și

Este necesară o doză crescută

Utilizarea altor medicamente

Creșterea clearance-ului T4: fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, rifampicină, sertralină*, clorochină*

interferează cu absorbția intestinală a T4: colestiramină, sucralfat, hidroxid de aluminiu, sulfat feros, suplimente alimentare cu fibre, carbonat de calciu

Sarcina sau terapia cu estrogeni

Crește concentrația serică a globulinei care leagă tiroxina

După ablația chirurgicală sau 131I a bolii Graves

Reduce secreția tiroidiană în timp

malabsorbție

Este necesară scăderea dozei

Îmbătrânire

Scade clearance-ul T4

Boala Graves care se dezvoltă la un pacient cu hipotiroidism primar de lungă durată

• Trecerea de la producerea de anticorpi de blocare la stimularea receptorilor TSH

*Mecanismul nu este pe deplin stabilit.

moartea subită sunt complicații recunoscute ale înlocuirii cu levotiroxină, chiar și folosind doze de până la 25 pg pe zi. La pacienții cu boală cardiacă ischemică cunoscută, substituția hormonală tiroidiană trebuie introdusă în doze mici și crescută foarte lent sub supravegherea unui specialist. S-a sugerat că T3 are un avantaj față de T4, deoarece T3 are un timp de înjumătățire mai scurt și orice efect advers se va inversa mai repede, dar vârful mai distinct al nivelurilor hormonale după fiecare doză de T3 este un dezavantaj. Angioplastia coronariană sau intervenția chirurgicală de bypass pot fi necesare dacă angina pectorală este exacerbată prin terapia de substituție cu levotiroxină.

Hipotiroidismul în sarcină

Majoritatea femeilor însărcinate cu hipotiroidism primar necesită o creștere a dozei de levotiroxină cu aproximativ 25-50 pg pe zi pentru a menține nivelurile normale de TSH. Acest lucru poate reflecta metabolismul crescut al tiroxinei de către placentă și creșterea globulinei serice de legare a tiroxinei în timpul sarcinii, ducând la o creștere a pool-ului total de hormoni tiroidieni pentru a menține aceleași concentrații libere de T4 și T3. Terapia inadecvată T4 maternă poate fi asociată cu dezvoltarea cognitivă afectată la un copil nenăscut și astfel femeile sunt sfătuite de obicei să-și mărească doza zilnică de levotiroxină cu 25 pg atunci când sarcina este confirmată. TSH-ul seric și T4 liber trebuie măsurate în timpul fiecărui trimestru, iar doza de levotiroxină trebuie ajustată pentru a menține un TSH normal. Vezi și Caseta 20.20 (p. 756).

Comă mixoedem

Aceasta este o prezentare foarte rară a hipotiroidismului în care există un nivel de conștiență deprimat, de obicei la un pacient în vârstă, care apare mixoedematos. Temperatura corpului poate fi de până la 25°C, convulsiile nu sunt mai puțin frecvente, iar presiunea lichidului cefalorahidian (LCR) și conținutul de proteine sunt crescute. Rata mortalității este de 50% și supraviețuirea depinde de recunoașterea și tratamentul precoce al hipotiroidismului și al altor factori care contribuie la modificarea nivelului de conștiență, cum ar fi medicația, insuficiența cardiacă, pneumonia, hiponatremia diluțională și insuficiența respiratorie.

Coma mixoedem este o urgență medicală și tratamentul trebuie început înainte de confirmarea biochimică a diagnosticului. Cazurile suspectate trebuie tratate cu o injecție intravenoasă de 20 pg triiodotironină, urmată de injecții suplimentare de 20 pg de 3 ori pe zi, până când există o îmbunătățire clinică susținută. La supraviețuitori, există o creștere a

temperaturii corpului în 24 de ore și, după 48-72 de ore, este de obicei posibilă trecerea pacienților la levotiroxină orală în doză de 50 pg pe zi. Cu excepția cazului în care este evident că pacientul are hipotiroidism primar, insuficiența tiroidiană trebuie, de asemenea, presupusă a fi secundară bolii hipotalamice sau hipofizare și tratament administrat cu hidrocortizon 100 mg IM de 3 ori pe zi, în așteptarea rezultatelor măsurării T4, TSH și cortizol (p. 787). Alte măsuri includ încălzirea lentă (p. 105), utilizarea precaută a fluidelor intravenoase, antibiotice cu spectru larg și oxigen cu flux mare. Ocazional, poate fi necesară ventilația asistată.

Simptome de hipotiroidism cu teste normale ale funcției tiroidiene

Simptomele clasice ale hipotiroidismului sunt, prin însăși natura lor, nespecifice (vezi Caseta 20.3). Există un diagnostic diferențial larg pentru simptome precum „oboseală", „creștere în greutate" și „dispoziție scăzută". După cum s-a menționat, în afara contextului bolii hipofizare și hipotalamice, TSH-ul seric este o măsură excelentă a stării hormonilor tiroidieni a unui individ. Cu toate acestea, unii indivizi cred că au hipotiroidism în ciuda concentrațiilor normale de TSH seric. Există un număr mare de site-uri web care susțin că TSH-ul seric nu este o măsură bună a stării hormonilor tiroidieni și sugerează că alți factori, cum ar fi anomaliile conversiei T4 în T3, pot duce la niveluri tisulare scăzute de hormoni tiroidieni activi. Astfel de site-uri web susțin adesea o varietate de teste ale funcției tiroidiene cu validitate științifică îndoielnică, inclusiv măsurarea serului T3 invers, urina de 24 de ore T3, temperatura bazală a corpului, absorbția iodului pe piele și nivelurile de seleniu din sânge și urină. Persoanele care cred că au hipotiroidism, în ciuda testelor convenționale normale ale funcției tiroidiene, pot fi dificil de gestionat. Ei au nevoie de asigurare că simptomele lor sunt luate în serios și că boala organică a fost luată în considerare cu atenție; dacă simptomele lor persistă, atunci trebuie luată în considerare trimiterea către o echipă specializată în simptome inexplicabile din punct de vedere medical.

Teste anormale asimptomatice ale funcției tiroidiene

Una dintre cele mai frecvente probleme în practica medicală este modul de gestionare a pacienților cu teste anormale ale funcției tiroidiene care nu prezintă semne sau simptome evidente de boală tiroidiană. Acestea pot fi împărțite în trei categorii.

Tireotoxicoza subclinica

TSH seric este nedetectabil, iar serul T3 și T4 se află la capătul superior al intervalului de referință. Această combinație se găsește cel mai adesea la pacienții în vârstă cu gușă multinodulară. Acești pacienți prezintă un risc crescut de apariție

fibrilația atrială și osteoporoza și, prin urmare, consensul este că aceștia au tireotoxicoză ușoară și necesită terapie, de obicei cu 131I. În caz contrar, revizuirea anuală este esențială,

deoarece rata de conversie la tireotoxicoză evidentă cu concentrații crescute de T4 și/sau T3 este de 5% în fiecare an.

Hipotiroidismul subclinic

TSH-ul seric este crescut, iar concentrațiile serice de T3 și T4 sunt la capătul inferior al intervalului de referință. Acest lucru poate persista mulți ani, deși există riscul progresiei către insuficiență tiroidiană evidentă, în special dacă sunt prezenți anticorpi la peroxidaza tiroidiană sau dacă TSH crește peste 10 mU/L. La pacienții cu simptome nespecifice, poate fi adecvată o încercare a terapiei cu levotiroxină. La cei cu autoanticorpi pozitivi sau TSH mai mare de 10 mU/L, este mai bine să se trateze insuficiența tiroidiană mai devreme decât să riscă pierderea la urmărire și prezentarea ulterioară cu hipotiroidism profund. Levotiroxina trebuie administrată într-o doză suficientă pentru a restabili concentrația serică de TSH la normal.

Boli non-tiroidiene („eutiroidism bolnav")

Aceasta se prezintă de obicei cu un TSH seric scăzut, T4 crescut și T3 normal sau scăzut, la un pacient cu boală sistemică care nu are dovezi clinice de boală tiroidiană. Aceste anomalii sunt cauzate de scăderea conversiei periferice a T4 în T3, nivelurile modificate ale proteinelor de legare și afinitatea acestora pentru hormonii tiroidieni și, adesea, secreția redusă de TSH. În timpul convalescenței, concentrațiile serice de TSH pot crește până la niveluri găsite în hipotiroidismul primar. Deoarece testele funcției tiroidiene sunt dificil de interpretat la pacienții cu boli non-tiroidiene, este înțelept să se evite efectuarea de teste ale funcției tiroidiene, cu excepția cazului în care există dovezi clinice de boală tiroidiană concomitentă. Dacă se găsește un rezultat anormal, tratamentul trebuie administrat numai cu sfatul unui specialist, iar diagnosticul trebuie reevaluat după recuperare.

nodul tiroidian sau umflare

Un nodul sau umflarea glandei tiroide poate fi o sursă de anxietate considerabilă pentru pacienți. Cauzele sunt numeroase, dar, în linii mari, o umflare a tiroidei este fie un nodul solitar, o gușă multinodulară sau o gușă difuză (Casa 20.12). Boala tiroidiană nodulară este mai frecventă la femei și apare la aproximativ 30% din populația feminină adultă. Majoritatea nodulilor tiroidieni sunt impalpabili, dar pot fi identificați atunci când imagistica gâtului este efectuată dintr-un alt motiv, cum ar fi în timpul ecografiei Doppler a arterelor carotide sau angiografiei pulmonare tomografice computerizate. Din ce în ce mai mult, nodulii tiroidieni sunt identificați în timpul stadializării pacienților cu cancer cu tomografie computerizată (CT), imagistică prin rezonanță magnetică (RMN) sau tomografie cu emisie de pozitroni (PET). Nodulii tiroidieni palpabili apar la 4-8% dintre femeile adulte si 1-2% dintre barbatii adulti si sunt prezenti in mod clasic atunci cand individul (sau un prieten sau o ruda) observa un nodul in gat. Gușile multinodulare și nodulii solitari prezintă uneori o creștere acută dureroasă din cauza hemoragiei într-un nodul.

Pacienții cu noduli tiroidieni își fac adesea griji că au cancer, dar realitatea este că doar 5-10% dintre nodulii tiroidieni sunt maligni. Un nodul solitar care se prezintă în

copilăria sau adolescența, în special dacă există antecedente de iradiere a capului și gâtului, sau una care se prezintă la vârstnici ar trebui să sporească suspiciunea de malignitate tiroidiană primară (p. 754). Prezența limfadenopatiei cervicale crește, de asemenea, probabilitatea de malignitate. Rareori, un depozit secundar de la un carcinom renal, mamar sau pulmonar se prezintă ca un nodul tiroidian solitar, dureros, cu creștere rapidă. Nodulii tiroidieni identificați la scanarea PET au o șansă de aproximativ 33% de a fi malign.

Evaluare și investigații clinice

Umflaturile din partea anterioară a gâtului provin cel mai frecvent în tiroida și acest lucru poate fi confirmat demonstrând că umflarea se mișcă la înghițire (p. 735). Este adesea posibil să se facă distincția clinică între cele trei cauze principale ale umflăturii tiroidei. Există un diagnostic diferențial larg al umflăturilor anterioare ale gâtului, care include limfadenopatie, chisturi branchiale, chisturi dermoide și chisturi ale ductului tiroglos (acestea din urmă sunt situate în mod clasic pe linia mediană și se deplasează pe proeminența limbii). O scanare cu ultrasunete trebuie efectuată de urgență, dacă există vreo îndoială cu privire la etiologia unei tumeficări anterioare a gâtului.

T3, T4 și TSH seric trebuie măsurate la toți pacienții cu gușă sau nodul tiroidian solitar. Descoperirea tirotoxicozei biochimice sau a hipotiroidismului (ambele pot fi subclinice) ar trebui să conducă la investigații, așa cum este deja descris la paginile 740 și 743.

Scintigrafie tiroidiană

Scintigrafia tiroidiană cu 99mtechnețiu trebuie efectuată la un individ cu un TSH seric scăzut și o tiroidă nodulară pentru a confirma prezența unui nodul care funcționează autonom („fierbinte”) (vezi Fig. 20.4, p. 742). În astfel de circumstanțe, nu este necesară o evaluare suplimentară prin aspirație cu ac fin. „Nodulii reci” la scintigrafie au o probabilitate mult mai mare de malignitate, dar majoritatea sunt benigne și, prin urmare, scintigrafia nu este utilizată în mod obișnuit în evaluarea nodulilor tiroidieni când TSH este normal.

Dacă testele funcției tiroidiene sunt normale, o scanare cu ultrasunete va determina natura umflăturii tiroidei. Ecografia poate stabili dacă există umflare generalizată sau localizată a tiroidei. Tulburările inflamatorii care provoacă gușă difuză, cum ar fi boala Graves și tiroidita Hashimoto, demonstrează un model difuz de hipoecogenitate și, în cazul bolii Graves, fluxul sanguin tiroidian crescut poate fi observat pe Doppler color flow. Prezența autoanticorpilor tiroidieni va susține diagnosticul bolii Graves sau al tiroiditei Hashimoto, în timp ce absența acestora la un pacient mai tânăr cu gușă difuză și funcție tiroidiană normală sugerează un diagnostic de „gușă simplă” (p. 752).

De asemenea, ultrasunetele pot determina cu ușurință dimensiunea și numărul de noduli din tiroidă și poate distinge nodulii solizi de cei cu un element chistic. Nu poate distinge în mod sigur nodulii benini de cei maligni, dar, în mâinile experimentate, există unele caracteristici ecografice care sunt asociate cu o probabilitate mai mare de malignitate.

Acestea includ: hipervascularitatea nodulului, prezența microcalcificării și marginile neregulate, infiltrative. Este foarte puțin probabil ca un nodul chistic pur să fie malign și un aspect „spongiform" este, de asemenea, foarte predicativ pentru o etiologie benignă.

Aspirația cu ac fin

Examenul citologic al unui nodul tiroidian, în urma aspirației cu ac fin, este recomandat pentru majoritatea nodulilor tiroidieni cu dimensiunea de peste 1 cm. Nodulii mai mici trebuie aspirați dacă există o suspiciune mare de malignitate din motive clinice sau ecografice, în timp ce unii clinicieni vor fi bucuroși să observe un nodul de până la 2 cm în dimensiune cu aspect spongiform. Indivizii cu gușă multinodulară au același risc de malignitate ca și cei cu un nodul solitar. Uneori, unul dintre nodulii dintr-o gușă multinodulară este mult mai mare decât oricare altul (un nodul „dominant"), dar în cele din urmă alegerea nodulului pentru biopsie ar trebui să se bazeze pe caracteristicile ecografiei.

Aspirația cu ac fin a unui nodul tiroidian poate fi efectuată în ambulatoriu folosind un ac standard de calibrul 21 și o seringă de 20 ml, făcând de obicei mai multe treceri prin diferite părți ale leziunii. Aspirația cu ac ghidată cu ultrasunete este necesară pentru nodulii impalpabili și pentru a permite țintirea componentei solide a unui nodul mixt cistic/solid. Aspirația poate fi terapeutică în proporția mică de pacienți la care umflarea este un chist, deși recidiva de mai multe ori este o indicație pentru intervenție chirurgicală. Examenul citologic poate diferenția nodulii benigni (80%) de nodulii cu siguranță maligni sau nedeterminați (20%), dintre care 25-50% sunt confirmați ca cancer la intervenție chirurgicală. Limitările aspirației cu ac fin sunt că nu poate face diferența între adenom folicular și carcinom și că în 10-20% din cazuri se obține o probă inadecvată.

management

Noduli solitari cu o componentă solidă în care citologia fie este neconcludentă, fie arată celule maligne sunt tratați prin excizie chirurgicală. Tehnicile moleculare pot, în viitor, să îmbunătățească acuratețea diagnosticului citologiei tiroidiene și să permită o strategie mai conservatoare pentru

Tehnici moleculare în nodulii tiroidieni citologic nedeterminați

„Între 60 și 70% dintre cancerele tiroidiene diferențiate au cel puțin o mutație a genei somatice. Folosind o micromatrice de transcripte de ARN mesager din 167 de gene pe noduli tiroidieni citologic nedeterminați, valoarea predictivă negativă pentru leziunile cu probabilitate scăzută de cancer a fost de 94-95%. Folosirea acestei tehnologii ar putea, teoretic, să evite intervențiile chirurgicale inutile.

• Alexander EK, et al. N Engl J Med 2012; 367:705-715.

Pentru mai multe informații: «^pwww.thyroid.org

indivizi cu o biopsie nedeterminată (caseta 20.13). Nodulii în care malignitatea este confirmată prin histologie formală sunt tratați așa cum este descris la pagina 754. Cei care au citologie benignă și un aspect ecografic liniştitor pot fi observaţi prin ecografii interval. În părțile lumii cu un aport limitat de iod, există dovezi că terapia cu levotiroxină, în doze care suprimă TSH-ul seric, poate reduce dimensiunea unor noduli. Aceasta nu ar trebui să fie o practică de rutină în populațiile care au un conținut suficient de iod.

O gușă difuză sau multinodulară poate necesita, de asemenea, tratament chirurgical din motive cosmetice sau dacă există compresie a structurilor locale (rezultând stridor sau disfagie). Terapia cu levotiroxină poate micșora gușa bolii Hashimoto, în special dacă TSH-ul seric este crescut.

Boala tiroidiană autoimună

Bolile tiroidiene sunt printre cele mai răspândite boli autoimune mediate de anticorpi și sunt asociate cu alte autoimunități specifice organelor (Cap. 4 și p. 795). Autoanticorpii pot produce inflamația și distrugerea țesutului tiroidian, ducând la hipotiroidism, gușă (în tiroidita Hashimoto) sau uneori chiar tireotoxicoză tranzitorie („Hashitoxicoza") sau pot stimula receptorul TSH pentru a provoca tireotoxicoză (în boala Graves). Există o suprapunere între aceste afecțiuni, deoarece unii pacienți au autoanticorpi multipli.

boala lui Graves

Boala Graves poate apărea la orice vârstă, dar este neobișnuită înainte de pubertate și afectează cel mai frecvent femeile cu vârsta cuprinsă între 30 și 50 de ani. Cea mai frecventă manifestare este tireotoxicoza cu sau fără gușă difuză. Caracteristicile clinice și diagnosticul diferențial sunt descrise la pagina 740. Boala Graves provoacă și oftalmopatie și, rar, mixoedem pretibial (p. 734). Aceste caracteristici extratiroidiene apar de obicei la pacienții tirotoxici, dar pot apărea în absența disfuncției tiroidiene.

Tireotoxicoza lui Graves

Fiziopatologia

Tireotoxicoza rezultă din producerea de anticorpi IgG direcționați împotriva receptorului TSH de pe celula foliculară tiroidiană, care stimulează producția de hormoni tiroidieni și proliferarea celulelor foliculare, ducând la gușă la majoritatea pacienților. Acești anticorpi

sunt denumite imunoglobuline stimulatoare tiroidiene sau anticorpi receptori TSH (TRAb) și pot fi detectați în serul a 80-95% dintre pacienții cu boala Graves. Se presupune că concentrația de TRAb în ser fluctuează pentru a ține seama de istoria naturală a tirotoxicozei Graves (Fig. 20.6). Insuficiența tiroidiană observată la unii pacienți poate rezulta din prezența anticorpilor blocanți împotriva receptorului TSH și din distrugerea țesuturilor de către anticorpii citotoxici și imunitatea mediată celular.

| ^Tirotoxică | Eutiroidă | Hipotiroidă

Fig. 20.6 Istoria naturală a tireotoxicozei bolii Graves.

A și [B] Majoritatea (60%) dintre pacienți au fie perioade prelungite de tireotoxicoză de severitate fluctuantă, fie perioade de recidivă și remisiune alternativă. [C] Este minoritatea care experimentează un singur episod de scurtă durată, urmat de remisie prelungită și, în unele cazuri, de eventuala apariție a hipotiroidismului.

Boala lui Graves are o componentă genetică puternică. Există 50% concordanță pentru tireotoxicoză între gemenii monozigoți, dar doar 5% concordanță între gemenii dizigoți. Studiile de asociere la nivelul genomului au identificat polimorfisme la loci MHC, CTLA4, PTPN22, TSHR1 și FCRL3 ca variante genetice predispozante. Mulți dintre acești loci au fost implicați în patogeneza altor boli autoimune.

Un declanșator sugerat pentru dezvoltarea tireotoxicozei la indivizii susceptibili genetic poate fi infecția cu viruși sau bacterii. Anumite tulpini ale organismelor intestinale Escherichia coli și Yersinia enterocolitica posedă receptori TSH de membrană celulară și s-a sugerat că anticorpii la acești antigeni microbieni pot reacționa încrucișat cu receptorii TSH de pe celula foliculară tiroidiană gazdă. În regiunile cu deficit de iod (p. 752), suplimentarea cu iod poate precipita tireotoxicoza, dar numai la cele cu boala Graves subclinică preexistentă. Fumatul este slab asociat cu tireotoxicoza Graves, dar strâns legat de dezvoltarea oftalmopatiei.

management

Simptomele de tireotoxicoză răspund la blocarea Ş (p. 741), dar tratamentul definitiv necesită controlul secreției de hormoni tiroidieni. Diferitele opțiuni sunt comparate în Caseta 20.14. Pentru pacienții cu vârsta sub 40 de ani, majoritatea clinicienilor adoptă abordarea empirică de a prescrie un curs de carbimazol și de a recomanda intervenția chirurgicală dacă apare recidivă, în timp ce 131I este utilizat ca tratament de primă sau a doua linie la cei cu vârsta peste 40 de ani. O serie de studii observaționale au legat 131I terapeutic cu incidența crescută a tractului gastro-intestinal și, în special, rezultatele unor boli tiroidiene. inconsecventă; asocierea poate fi mai degrabă cu boala Graves decât cu terapia acesteia, iar amploarea efectului, dacă este cazul, este mică. Experiență de la

Medicamente antitiroidiene. Cel mai frecvent utilizate sunt carbimazolul și metabolitul său activ, metimazolul (nu este disponibil în Marea Britanie). Propiltiouracilul este la fel de eficient. Aceste medicamente reduc sinteza de noi hormoni tiroidieni prin inhibarea iodării tirozinei (vezi Fig. 20.3, p. 739). Carbimazolul are și o acțiune

imunosupresoare, ducând la o reducere a concentrațiilor serice de TRAb, dar aceasta nu este suficientă pentru a influența semnificativ istoria naturală a tirotoxicozei.

Medicamentele antitiroidiene trebuie introduse în doze mari (carbimazol 40-60 mg pe zi sau propiltiouracil 400-600 mg pe zi). De obicei, aceasta duce la o îmbunătățire subiectivă în 10-14 zile și face pacientul eutiroidian clinic și biochimic la 3-4 săptămâni. În acest moment, doza poate fi redusă și titrată pentru a menține T4 și TSH în intervalul lor de referință. La majoritatea pacienților, carbimazolul este continuat la 5-20 mg pe zi timp de 12-18 luni în speranța că va avea loc remisiunea. Pacienții cu tireotoxicoză recidivă în cel puțin 50% din cazuri, de obicei în decurs de 2 ani de la întreruperea tratamentului. Rareori, nivelurile de T4 și TSH fluctuează între cele ale tireotoxicozei și ale hipotiroidismului la numirile succesive de revizuire, în ciuda complianței bune a medicamentului, probabil din cauza schimbării rapide a concentrațiilor de TRAb. La acești pacienți, un control satisfăcător poate fi obținut prin blocarea sintezei hormonilor tiroidieni cu carbimazol 30-40 mg pe zi și adăugarea de levotiroxină 100-150 pg pe zi ca terapie de substituție (un regim de „blocare și înlocuire”).

Medicamentele antitiroidiene pot avea efecte adverse. Cea mai frecventă este o erupție cutanată. Agranulocitoza este o complicație rară, dar potențial gravă, care nu poate fi prezisă prin măsurarea de rutină a numărului de celule albe din sânge, dar care este reversibilă la întreruperea tratamentului. Pacienții trebuie avertizați să oprească medicamentul și să solicite imediat sfatul medicului, în cazul în care apare o durere severă în gât sau febră în timpul tratamentului. Propiltiouracilul este asociat cu un risc mic, dar cert de hepatotoxicitate, care, în unele cazuri, a dus la insuficiență hepatică care necesită transplant de ficat și chiar la deces. Prin urmare, ar trebui să fie considerată terapia de a doua linie la carbimazol și să fie utilizat numai în timpul sarcinii sau alăptării (vezi mai jos), sau dacă a apărut o reacție adversă la carbimazol.

Chirurgie tiroidiană. Pacienții trebuie să primească eutiroidieni cu medicamente antitiroidiene înainte de operație. Iodură de potasiu, 60 mg de 3 ori pe zi pe cale orală, este adesea adăugată timp de 2 săptămâni înainte de operație pentru a inhiba eliberarea hormonilor tiroidieni și pentru a reduce dimensiunea și vascularizația glandei, făcând intervenția chirurgicală mai ușoară din punct de vedere tehnic. În mod tradițional, se efectuează o tiroidectomie „subtotală”, în care o porțiune dintr-un lob al tiroidei este lăsată in situ, cu scopul de a face pacientul eutiroidian postoperator. În timp ce complicațiile intervenției chirurgicale sunt rare și 80% dintre pacienți sunt eutiroidieni, 15% sunt permanent hipotiroidieni și 5% rămân tirotoxici. În consecință, mulți chirurgi endocrini aleg acum să efectueze o tiroidectomie „aproape totală”, lăsând în urmă doar o mică parte a glandei adiacente nervilor laringieni recurenți. Această strategie are ca rezultat invariabil hipotiroidism permanent și este probabil asociată cu un risc mai mare de hipoparatiroidism, dar maximizează potențialul de vindecare a tirotoxicozei.

Iod radioactiv. 131I se administrează oral ca doză unică și este prins și organizat în tiroida (vezi Fig. 20.3, p. 739). Deși 131I se descompune în câteva săptămâni, are efecte

inhibitoare de lungă durată asupra supraviețuirii și replicării celulelor foliculare. Captarea variabilă a iodului radioactiv și radiosensibilitatea glandei înseamnă că alegerea dozei este empirică; în majoritatea centrelor se administrează pe cale orală aproximativ 400 MBq (10 mCi). Acest regim este eficient la 75% dintre pacienți în decurs de 4-12 săptămâni. În perioada de întârziere, simptomele pot fi controlate de un Ș-blocant sau, în cazuri mai severe, de carbimazol. Cu toate acestea, carbimazolul reduce eficacitatea terapiei cu 131I, deoarece previne organizarea 131I în glandă și, prin urmare, trebuie evitat până la 48 de ore după administrarea iodului radioactiv. Dacă tireotoxicoza persistă după 6 luni, se poate administra o doză suplimentară de 131I. Dezavantajul tratamentului cu 131I este că majoritatea pacienților dezvoltă în cele din urmă hipotiroidism. 131I este de obicei evitată la pacienții cu oftalmopatie Graves și dovezi ale inflamației orbitale active semnificative. Poate fi administrat cu prudență la cei cu boală oculară ușoară sau „arsă", când se obișnuiește să se acopere tratamentul cu o cură de prednisolon pe cale orală de 6 săptămâni. La femeile de vârstă reproductivă, sarcina trebuie exclusă înainte de administrarea 131I și evitată timp de 6 luni după aceea; bărbații sunt, de asemenea, sfătuiți să nu aibă copii timp de 6 luni după ce au primit 131I.

Tireotoxicoza in sarcina

Coexistența sarcinii și a tireotoxicozei este neobișnuită, deoarece ciclurile anovulatorii sunt frecvente la pacientele tireotoxice și boala autoimună tinde să se retragă în timpul sarcinii, când răspunsul imun matern este suprimat. Testele funcției tiroidiene trebuie interpretate știind că globulina de legare a tiroidei și, prin urmare, nivelurile totale de T4 și T3, sunt crescute în timpul sarcinii și că intervalele de referință ale TSH pot fi mai mici (vezi Caseta 20.20, p. 756); un TSH complet suprimat cu niveluri crescute de hormoni tiroidieni liberi indică tireotoxicoză. Tireotoxicoza este aproape întotdeauna cauzată de boala Graves. Trebuie luate în considerare atât mama, cât și fătul, deoarece hormonii tiroidieni materni, TRAb și medicamentele antitiroidiene pot traversa placenta într-o oarecare măsură, expunând fătul la riscurile de tireotoxicoză, hipotiroidism iatrogen și gușă. Tireotoxicoza maternă prost controlată poate duce la tahicardie fetală, întârziere a creșterii intrauterine, prematuritate, naștere morta și posibil chiar malformații congenitale.

Medicamentele antitiroidiene sunt tratamentul de elecție pentru tireotoxicoza în timpul sarcinii. Carbimazolul a fost asociat cu cazuri rare de embriopatie, în special cu un defect al pielii cunoscut sub numele de aplazie cutanată, și trebuie evitat în primul trimestru. Propiltiouracilul trebuie utilizat în locul său, dar, din cauza hepatotoxicității sale potențiale, trebuie înlocuit cu carbimazol de la începutul celui de-al doilea trimestru. Ambele medicamente traversează placenta și vor trata eficient tireotoxicoza la făt cauzată de trecerea transplacentară a TRAb. Pentru a evita hipotiroidismul fetal (care ar putea afecta dezvoltarea creierului) și o gușă rezultată, este important să utilizați cea mai mică doză de medicament antitiroidian (în mod optim, mai puțin de 150 mg propiltiouracil sau 15 mg carbimazol per

zi) care va menține T4, T3 și TSH libere materne (și probabil fetale) în limitele lor de referință respective. Revizuirea frecventă a mamei și a fătului (monitorizarea ritmului cardiac și a creșterii) este importantă. Nivelurile TRAb pot fi măsurate în al treilea trimestru pentru a prezice probabilitatea de tireotoxicoză neonatală. Când nivelurile de TRAb nu sunt crescute, medicamentul antitiroidian poate fi întrerupt cu 4 săptămâni înainte de data estimată a nașterii pentru a minimiza riscul de hipotiroidism fetal în momentul dezvoltării maxime a creierului. După naștere, dacă este necesar un medicament antitiroidian și pacienta dorește să alăpteze, atunci propiltiouracilul este medicamentul de alegere, deoarece este excretat în lapte într-o măsură mult mai mică decât carbimazolul. Funcția tiroidiană trebuie monitorizată periodic la copilul alăptat.

Dacă operația tiroidiană este necesară din cauza complianței slabe la medicamente sau a hipersensibilității la medicamente, se efectuează cel mai sigur în al doilea trimestru. Iodul radioactiv este absolut contraindicat, deoarece induce invariabil hipotiroidismul fetal.

Tireotoxicoza în adolescență

Tireotoxicoza poate apărea ocazional în adolescență și aproape întotdeauna se datorează bolii Graves. Prezentarea poate fi atipică și provocatoare de management, așa cum este rezumat în Caseta 20.15.

Tireotoxicoza în adolescență

Prezentare: se poate prezenta cu o deteriorare a performanțelor școlare sau simptome care sugerează tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție.

Terapie medicamentoasă antitiroidiană: pot fi necesare cure prelungite, deoarece ratele de remisie după un curs de 18 luni de terapie sunt mult mai mici decât la adulți.

Conformitate: respectarea terapiei cu medicamente antitiroidiene este adesea suboptimă, rezultând un control slab al bolii, care poate afecta negativ performanța la școală.

Terapia cu iod radioactiv: de obicei evitată la adolescenți din cauza preocupărilor cu privire la riscul de apariție a malignității viitoare.

oftalmopatia lui Graves

Această afecțiune este mediată imunologic, dar autoantigenul nu a fost identificat. În orbită (și derm) există o proliferare mediată de citokine a fibroblastelor care secretă glicozaminoglicani hidrofili. Creșterea rezultată a conținutului de lichid interstițial, combinată cu un infiltrat de celule inflamatorii cronice, provoacă umflare marcată și, în final, fibroză a mușchilor extraoculari (Fig. 20.7) și o creștere a presiunii retrobulbare. Ochiul este deplasat înainte (proptoză, exoftalmie; p. 735) iar în cazurile severe apare compresia nervului optic.

Oftalmopatia, ca și tirotoxicoza (vezi Fig. 20.6), urmează de obicei un curs episodic și este util să distingem pacienții cu inflamație activă (edem periorbital și inflamație conjunctivală cu semne orbitale în schimbare) de cei la care inflamația sa „ars”. Boala oculară este detectabilă la până la 50% dintre pacienții tirotoxici la prezentare, dar inflamația oculară activă poate apărea înainte sau după episoadele tireotoxice (boala Graves exoftalmică). Este mai frecventă la fumătorii de țigări și este exacerbată de săraci

Fig. 20.7 Boala Graves. A] Oftalmopatie bilaterală la un bărbat de 42 de ani. Principalele simptome au fost diplopia în toate direcțiile privirii și acuitatea vizuală redusă la ochiul stâng. Umflarea periorbitală se datorează prolapsării grăsimii retrobulbare în pleoape și creșterii lichidului interstițial ca urmare a presiunii intraorbitale crescute.]B] CT transversal al orbitelor, care arată mușchii extraoculari măriți. Acest lucru este cel mai evident la vârful orbitei stângi (săgeata), unde compresia nervului optic a cauzat o acuitate vizuală redusă.

controlul funcției tiroidiene, în special hipotiroidismul. Cele mai frecvente simptome de prezentare sunt legate de expunerea crescută a corneei, rezultată din proptoză și retracția pleoapelor. Poate exista o lacrimare excesivă agravată de vânt și lumină puternică, o senzație de „spăliț” în ochi și durere din cauza conjunctivitei sau a ulcerației corneene. În plus, poate exista o reducere a acuității vizuale și/sau a câmpurilor vizuale ca o consecință a edemului corneei sau a compresiei nervului optic. Alte semne de compresie a nervului optic includ vederea redusă a culorilor și un defect pupilar aferent relativ (pag. 735 și 1169). Dacă mușchii extraoculari sunt implicați și nu acționează în mod concertat, rezultă diplopie.

Majoritatea pacienților nu necesită alt tratament decât asigurarea. Renunțarea la fumat ar trebui încurajată în mod activ. Picăturile pentru ochi și gelul de metilceluloză contracarează disconfortul grav cauzat de ochi uscați, iar ochelarii colorați sau ecranele laterale atașate ramelor de ochelari reduc lacrimarea excesivă declanșată de soare sau vânt. La pacienții cu oftalmopatie Graves ușoară, seleniul oral (100 pg de două ori pe zi timp de 6 luni) îmbunătățește calitatea vieții, reduce implicarea oculară și încetinește progresia bolii; mecanismul de acțiune nu este cunoscut, dar se poate referi la un efect antioxidant (caseta 20.16). Episoadele inflamatorii mai severe sunt tratate cu glucocorticoizi (de exemplu, prednisolon oral zilnic sau metilprednisolon IV pulsat) și uneori radioterapie orbitală. Există, de asemenea, o tendință în creștere de a utiliza terapii imunosupresoare, cum ar fi ciclosporina, în combinație cu glucocorticoizi. Pierderea acuității vizuale

EBM 20'16 Efectele suplimentării cu seleniu în

1 oftalmopatie ușoară Graves

„Terapia cu seleniu timp de 6 luni a fost asociată cu îmbunătățirea atât a scorului de aspect, cât și a scorului de funcționare vizuală. Beneficiile au persistat la 6 luni după încetarea terapiei.

• Marcocci C, et al. N Engl J Med 2012; 364:1920-1931.

Pentru mai multe informații: --^www.thyroid.org

este o indicație pentru decompresia chirurgicală urgentă a orbitei. În boala „arsă”, intervenția chirurgicală asupra pleoapelor și/sau a mușchilor oculari poate îmbunătăți expunerea conjunctivală, aspectul cosmetic și diplopia.

Mixoedem pretibial

Această dermopatie infiltrativă apare la mai puțin de 10% dintre pacienții cu boala Graves și are caracteristici patologice similare cu cele pe orbită. Ea ia forma unor plăci înălțate de culoare roz sau violet pe partea anterioară a piciorului, extinzându-se pe dorsul piciorului (p. 734). Leziunile pot fi pruriginoase, iar pielea poate avea un aspect de „peau d'orange” cu creșterea părului aspru; mai rar, fața și brațele sunt afectate. Tratamentul este rareori necesar, dar în cazuri severe glucocorticoizii topici pot fi de ajutor.

Tiroidita Hashimoto

Tiroidita Hashimoto se caracterizează prin infiltrarea limfoidă distructivă a tiroidei, ducând în cele din urmă la un grad diferit de fibroză și mărire a tiroidei. Există un risc crescut de limfom tiroidian (p. 755), deși acest lucru este extrem de rar. Nomenclatura hipotiroidismului autoimun este confuză. Unele autorități rezervă termenul de „tiroidită Hashimoto” pentru pacienții cu autoanticorpi anti-peroxidază antitiroidian pozitiv și cu gușă fermă care poate sau nu să fie hipotiroidiană și folosesc termenul de „hipotiroidism atrofic spontan” pentru pacienții cu hipotiroidie fără gușă la care anticorpii care blochează receptorii TSH pot fi mai importanți decât anticorpii antiperoxidază. Cu toate acestea, aceste sindroame pot fi considerate ambele variante ale aceluiași proces de boală subiacent.

Tiroidita Hashimoto crește în incidență odată cu vârsta și afectează aproximativ 3,5 la 1000 de femei și 0,8 la 1000 de bărbați în fiecare an. Mulți prezintă o gușă difuză mică sau moderată, care este în mod caracteristic fermă sau cauciucoasă ca consistență. Gușa poate fi totuși moale și imposibil de diferențiat de gușa simplă (p. 752) numai prin palpare. Aproximativ 25% dintre pacienți sunt hipotiroidieni la prezentare. În rest, T4 seric este normal și TSH normal sau crescut, dar acești pacienți sunt expuși riscului de a dezvolta hipotiroidism evident în anii următori. Anticorpii anti-peroxidază tiroidian sunt prezenți în

ser la peste 90% dintre pacienții cu tiroidita Hashimoto. La cei sub 20 de ani, factorul antinuclear (ANF) poate fi, de asemenea, pozitiv.

Terapia cu levotiroxină este indicată ca tratament pentru hipotiroidism (p. 743), precum și pentru micșorarea gușii asociate. În acest context, doza de tiroxină ar trebui să fie suficientă pentru a suprima TSH-ul seric la niveluri scăzute, dar detectabile.

Tiroidita tranzitorie

Tiroidită subacută (de Quervain).

În forma sa clasică dureroasă, tiroidita subacută este o inflamație tranzitorie a glandei tiroide care apare după infecția cu Coxsackie, oreion sau adenovirusuri. Există durere în regiunea tiroidei care poate radia către unghiul maxilarului și al urechilor și este agravată de înghițire, tuse și mișcarea gâtului. Tiroida este de obicei palpabil mărită și sensibilă. Supărarea sistemică este frecventă. Pacienții afectați sunt de obicei femei cu vârsta cuprinsă între 20 și 40 de ani. Tiroidita tranzitorie nedureroasă poate apărea și după infecția virală și la pacienții cu boală autoimună de bază. Afecțiunea poate fi, de asemenea, precipitată de medicamente, inclusiv interferon-a și litiu.

Indiferent de prezentarea clinică, inflamația la nivelul glandei tiroide apare și este asociată cu eliberarea de coloizi și hormoni tiroidieni stocați, dar și cu afectarea celulelor foliculare și deteriorarea sintezei de noi hormoni tiroidieni. Ca rezultat, nivelurile T4 și T3 sunt crescute timp de 4-6 săptămâni până când coloidul preformat este epuizat. După aceea, există de obicei o perioadă de hipotiroidism de severitate variabilă înainte ca celulele foliculare să se refacă și funcția tiroidiană normală să fie restabilită în 4-6 luni (Fig. 20.8). În faza tireotoxică, absorbția de iod este scăzută, deoarece celulele foliculare deteriorate nu sunt capabile să rețină iodul și deoarece secreția de TSH este suprimată. Autoanticorpii tiroidieni cu titru scăzut apar tranzitoriu în ser, iar viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) este de obicei crescută. Autoanticorpii cu titru ridicat sugerează o patologie autoimună subiacentă și un risc mai mare de recidivă și progresie finală către hipotiroidism.

Durerea și tulburările sistemice răspund de obicei la măsuri simple, cum ar fi medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Ocazional, totuși, poate fi necesar să se prescrie prednisolon 40 mg pe zi pentru

4 saptamani. Tireotoxicoza este ușoară și tratamentul cu un P-blocant este de obicei adecvat. Medicamentele antitiroidiene nu au niciun beneficiu deoarece sinteza hormonilor tiroidieni este mai degrabă afectată decât îmbunătățită. Este necesară monitorizarea atentă a funcției tiroidiene și a simptomelor, astfel încât

levotiroxina poate fi prescrisă temporar în faza hipotiroidiană. Trebuie avut grijă să identificăm pacienții care prezintă hipotiroidism și care se află în stadiile ulterioare ale unei tiroidite tranzitorii, deoarece este puțin probabil să necesite terapie cu levotiroxină de-a lungul vieții (vezi Fig. 20.5, p. 744).

Tiroidita postpartum

Răspunsul imun matern, care este modificat în timpul sarcinii pentru a permite supraviețuirea fătului, este îmbunătățit după naștere și poate demasca boala tiroidiană autoimună subclinica nerecunoscută anterior. Sondajele au arătat că tulburările biochimice tranzitorii ale funcției tiroidiene apar la 5-10% dintre femei în decurs de 6 luni de la naștere (vezi Caseta 20.20, p. 756). Cel afectat este probabil să aibă anticorpi anti-peroxidază tiroidian în ser la începutul sarcinii. Simptomele disfuncției tiroidiene sunt rare și nu există o asociere între depresia postnatală și testele anormale ale funcției tiroidiene. Cu toate acestea, tirotoxicoza simptomatică care se prezintă pentru prima dată în decurs de 12 luni de la naștere este probabil să se datoreze tiroiditei postpartum, iar diagnosticul este confirmat de o absorbție neglijabilă a radioizotopilor. Cursul clinic și tratamentul sunt similare cu cele ale tiroiditei subacute nedureroase (vezi mai sus). Tiroidita postpartum tinde să reapară după sarcinile ulterioare, iar în cele din urmă pacientele progresează pe o perioadă de ani la hipotiroidism permanent.

boală tiroidiană asociată cu lodine

Deficit de iod

Mărirea tiroidei este extrem de frecventă în anumite părți muntoase ale lumii, precum Anzi, Himalaya și Africa centrală, unde există deficit de iod alimentar (gușă endemică). Majoritatea pacienților sunt eutiroidieni cu niveluri normale sau crescute de TSH, deși hipotiroidismul poate apărea cu deficiență severă de iod. Programele de suplimentare cu iod au abolit această afecțiune în majoritatea țărilor dezvoltate.

Disfuncție tiroidiană indusă de iod

Iodul are efecte complexe asupra funcției tiroidei. Concentrațiile foarte mari de iod inhibă eliberarea hormonilor tiroidieni și aceasta formează rațiunea pentru tratamentul cu iod al furtunii tiroidiene (p. 742) și înainte de operația tiroidiană pentru tirotoxicoză (p. 748). Administrarea de iod intensifică inițial, dar apoi inhibă, iodarea tirozinei și sinteza hormonilor tiroidieni (vezi Fig. 20.3, p. 739). Efectul rezultat al iodului asupra funcției tiroidiene variază în funcție de faptul că pacientul are o dietă cu deficit de iod sau o boală tiroidiană de bază. În părțile lumii cu deficit de iod, tireotoxicoza tranzitorie poate fi precipitată de programele profilactice de iodizare. În zonele cu suficiente iod, tireotoxicoza poate fi precipitată de substanța de contrast radiografică sau expectorante la persoanele care au o boală tiroidiană subiacentă care predispune la tireotoxicoză, cum ar fi gușa multinodulară sau boala Graves în remisie. Inducerea tireotoxicozei de către iod se numește

efect Jod-Basedow. Administrarea cronică de iod în exces poate duce, totuși, la hipotiroidism. Creșterea iodului în glanda tiroidă reglează în jos captarea iodului, astfel încât absorbția este scăzută în toate circumstanțele.

eu

Fig. 20.9 Structura amiodaronei. Observați asemănările cu T4

(vezi Fig. 20.3, p. 739).

Amiodarona

Agentul antiaritmic amiodarona are o structură analogă cu cea a lui T4 (Fig. 20.9) și conține cantități uriașe de iod; o doză de 200 mg conține 75 mg iod, în comparație cu un necesar alimentar zilnic de doar 125 pg. Amiodarona are, de asemenea, un efect citotoxic asupra celulelor foliculare tiroidiene și inhibă conversia T4 în T3. Majoritatea pacienților cărora li se administrează amiodaronă au funcție tiroidiană normală, dar până la 20% dezvoltă hipotiroidism sau tirotoxicoză și, prin urmare, funcția tiroidiană trebuie monitorizată în mod regulat. Raportul dintre T4:T3 este crescut și TSH oferă cel mai bun indicator al funcției tiroidiene.

Tireotoxicoza poate fi clasificată astfel:

tip I: sinteza excesivă de hormoni tiroidieni indusă de iod la pacienții cu o afecțiune tiroidiană subiacentă, cum ar fi gușa nodulară sau boala Graves latentă

tip II: tiroidita datorata unui efect citotoxic direct daca administrarea de amiodarona are ca rezultat o tireotoxicoza tranzitorie.

Aceste modele se pot suprapune și pot fi dificil de distins clinic, deoarece absorbția de iod este scăzută în ambele. Nu există un algoritm de management larg acceptat, deși excesul de iod face glanda rezistentă la radioiodul. Medicamentele antitiroidiene pot fi eficiente la pacienții cu forma de tip I, dar sunt ineficiente în tirotoxicoza de tip II. Prednisolonul este benefic în forma de tip II. O abordare pragmatică este începerea terapiei combinate cu un medicament antitiroidian și glucocorticoid la pacienții cu tirotoxicoză semnificativă. Un răspuns rapid (în decurs de 1-2 săptămâni) indică de obicei o imagine de tip II și permite întreruperea terapiei antitiroidiene; un răspuns mai lent sugerează o imagine de tip I, când medicamentele antitiroidiene pot fi continuate și prednisolonul poate fi retras. Percloratul de potasiu poate fi folosit și pentru a inhiba captarea iodului în tiroida. Dacă starea cardiacă permite, amiodarona trebuie întreruptă, dar are un timp de înjumătățire lung (50-60 de zile) și astfel efectele sale sunt de lungă durată. Pentru a minimiza riscul de tireotoxicoză de tip I, funcția tiroidiană trebuie măsurată la toți pacienții înainte de începerea tratamentului cu amiodarona, iar amiodarona trebuie evitată dacă TSH este suprimat.

Hipotiroidismul trebuie tratat cu levotiroxină, care poate fi administrată în timp ce se continuă cu amiodarona.

Gușă simplă și multinodulară

Acești termeni descriu mărirea difuză sau multinodulară a tiroidei, care apare sporadic și are etiologie necunoscută.

Gușă difuză simplă

Această formă de gușă apare de obicei între 15 și 25 de ani, adesea în timpul sarcinii, și tinde să fie observată de prieteni și rude mai degrabă decât de pacient. Ocazional, există o senzație de strângere în gât, în special la înghițire. Gușa este moale și simetrică, iar tiroida este mărită de două sau trei ori în mod normal. Nu există sensibilitate, limfadenopatie sau bătaie de suprafață. Concentrațiile de T3, T4 și TSH sunt normale și nu sunt detectați autoanticorpi tiroidieni în ser. Nu este necesar nici un tratament și gușa regresează de obicei. La unii, însă, stimulul necunoscut al măririi tiroidei persistă și, ca urmare a episoadelor recurente de hiperplazie și involuție în următorii 10-20 de ani, glanda devine multinodulară cu zone de funcție autonomă.

Gușă multinodulară

Istoria naturală este prezentată în Figura 20.10. Pacienții cu mărire a tiroidei în absența tiroidei

Fig. 20.10 Istoria naturală a gușii simple.

disfuncție sau autoanticorpi pozitivi (de exemplu, cu „gușă simplă", vezi mai sus) pe măsură ce adulții tineri pot progresa pentru a dezvolta noduli. Acești noduli cresc cu ritmuri diferite și secretă hormonul tiroidian „în mod autonom", suprimând astfel creșterea și funcția dependentă de TSH în restul glandei. În cele din urmă, suprimarea completă a TSH are loc în aproximativ 25% din cazuri, cu nivelurile T4 și T3 adesea în intervalul de referință (tireotoxicoză subclinică, p. 745) dar uneori crescute (gușă multinodulară toxică; vezi Fig. 20.4, p. 742).

Caracteristici clinice și investigații

Gusa multinodulara este de obicei diagnosticata la pacientii care prezinta tireotoxicoza, o gusa mare cu sau fara compresie traheala sau umflare dureroasa brusca cauzata de hemoragia intr-un nodul sau chist. Gusa este nodulara sau lobulata la palpare si se poate

extinde retrosternal; cu toate acestea, nu toate gușile multinodulare care provoacă tireotoxicoză sunt ușor de palpabil. Gușile foarte mari pot provoca compresie mediastinală cu stridor (Fig. 20.11), disfagie și obstrucția venei cave superioare. Poate să apară răgușeală din cauza paraliziei recurente ale nervului laringian, dar este mult mai sugestivă pentru carcinom tiroidian.

Diagnosticul poate fi confirmat prin ultrasonografie și/sau scintigrafie tiroidiană (vezi Fig. 20.4, p. 742). La pacienții cu gușă mare, ansa flux-volum este un bun test de screening pentru compresia traheală semnificativă (vezi Fig. 20.11). Dacă se are în vedere intervenția, trebuie efectuată o CT sau RMN al orificiului toracic pentru a cuantifica gradul de deplasare sau compresie traheală și amploarea extensiei retrosternale. Nodulii trebuie evaluați pentru posibilitatea de neoplazie tiroidiană, așa cum este descris la pagina 754.

management

Dacă gușa este mică, nu este necesar nici un tratament, dar trebuie aranjate teste anuale ale funcției tiroidiene, deoarece istoria naturală este evoluția către o gușă multinodulară toxică. Chirurgia tiroidiană este indicată pentru gușile mari care provoacă compresie mediastinală sau care sunt neatractive din punct de vedere estetic. 131I poate duce la o reducere semnificativă a dimensiunii tiroidei și poate fi de valoare în

pacienții în vârstă. Terapia cu levotiroxină nu are niciun beneficiu în reducerea gușilor multinodulare în țările cu iod și poate pur și simplu agrava orice tireotoxicoză asociată.

În gușa multinodulară toxică, tratamentul este de obicei cu 131I. Absorbția de iod este mai mică decât în boala Graves, astfel încât se poate administra o doză mai mare (până la 800 Mbq (aproximativ 20 mCi)), iar hipotiroidismul este mai puțin frecvent. La pacientii tirotoxici cu gusa mare poate fi indicata interventia chirurgicala la tiroida. Tratamentul pe termen lung cu medicamente antitiroidiene nu este utilizat de obicei, deoarece recidiva este invariabilă după retragerea medicamentului.

Pacientii asimptomatici cu tireotoxicoza subclinica (p. 745) sunt din ce in ce mai mult tratati cu 131I pe motiv ca un TSH suprimat este un factor de risc pentru fibrilatie atriala si, in special la femeile aflate in postmenopauza, osteoporoza.

Neoplazie tiroidiană

Pacienții cu tumori tiroidiene prezintă de obicei un nodul solitar (p. 746). Majoritatea sunt benigne, iar câteva dintre acestea, numite „adenoame toxice”, secretă hormoni tiroidieni în exces. Malignitatea tiroidiană primară este rară, reprezentând mai puțin de 1% din toate carcinoamele și are o incidență de 25 per milion pe an. După cum se arată în caseta 20.17, acesta poate fi clasificat în funcție de tipul celulei de origine. Cu excepția carcinomului medular, cancerul tiroidian este mai frecvent la femei.

Adenom toxic

Un nodul toxic solitar este cauza a mai puțin de 5% din toate cazurile de tireotoxicoză. Nodulul este un adenom folicular, care secretă în mod autonom excesul de hormoni tiroidieni și inhibă secreția endogenă de TSH, cu atrofie ulterioară a restului glandei tiroide. Adenomul este de obicei mai mare de 3 cm în diametru.

Majoritatea pacienților sunt femei și au peste 40 de ani. Deși mulți noduli sunt palpabili, diagnosticul poate fi pus cu certitudine doar prin scintigrafie tiroidiană (vezi Fig. 20.4, p. 742). Tireotoxicoza este de obicei ușoară și la aproape 50% dintre pacienți numai T3 plasmatic este crescut.

(tirotoxicoza T3). 131I (400-800 MBq (10-20 mCi)) este foarte eficient și este un tratament ideal, deoarece celulele atrofice din jurul nodulului nu preiau iod și, prin urmare, nu primesc radiații puțin sau deloc. Din acest motiv, hipotiroidismul permanent este neobișnuit. O alternativă este o hemitiroidectomie chirurgicală.

Carcinom diferențiat

Carcinom papilar

Aceasta este cea mai frecventă dintre tumorile maligne tiroidiene și reprezintă 90% din cancerul tiroidian indus de iradiere. Poate fi multifocal și răspândirea este inițial la ganglionii limfatici regionali. Unii pacienți prezintă limfadenopatie cervicală și nici o mărire aparentă a tiroidei; în astfel de cazuri, leziunea primară poate avea un diametru mai mic de 10 mm.

Carcinom folicular

Aceasta este întotdeauna o singură leziune încapsulată. Răspândirea la ganglionii limfatici cervicali este rară. Metastazele sunt transmise prin sânge și se găsesc cel mai adesea în oase, plămâni și creier.

management

Aceasta este de obicei prin tiroidectomie totală urmată de o doză mare de 131I (3700 MBq (aproximativ 100 mCi)) pentru a elimina orice țesut tiroidian rămas, normal sau malign. Date recente indică faptul că o doză de 131I de 1100 MBq (aproximativ 30 mCi) poate fi la fel de eficientă la ablația tiroidiană (Casa 20.18). Ulterior, tratamentul pe termen lung cu levotiroxină într-o doză suficientă pentru a suprima TSH (de obicei 150-200 pg pe zi) este important, deoarece există dovezi că creșterea carcinoamelor tiroidiene diferențiate este dependentă de TSH. Urmărirea se face prin măsurarea tiroglobulinei serice, care ar trebui să fie nedetectabilă la pacienții la care tiroida normală a fost ablată și care iau o doză supresoare de levotiroxină. Tiroglobulina detectabilă sugerează recurența tumorală sau metastazele, care pot fi localizate prin ecografie, CT, RMN sau scanarea întregului corp cu

131I și poate răspunde la terapia cu iod radioactiv suplimentar. Tratamentul cu iod radioactiv în cancerul tiroidian și scanarea izotopilor necesită o creștere a concentrațiilor serice de TSH (> 20 mU/L). Acest lucru se poate realiza prin oprirea administrării levotiroxinei pentru

6 săptămâni, inducerea hipotiroidismului simptomatic sau prin administrarea de injecții intramusculare cu TSH uman recombinant. Pacienții găsesc de obicei cea din urmă abordare de preferat, dar este mai costisitoare. Clinic

EBM 20'18 Radio-iodul ablativ după ** tiroidectomie pentru cancerul tiroidian diferențiat

„Iodul radioactiv ablativ a fost asociat cu o

risc crescut de a doua afecțiuni maligne. Două studii clinice controlate randomizate au arătat că 1100 MBq iod radio (30 mCi) este la fel de eficient la ablația țesutului tiroidian ca și 3700 MBq (100 mCi). Ambele studii au arătat, de asemenea, că pregătirea pacienților pentru tratamentul cu iod radioactiv cu TSH recombinat a fost la fel

eficient ca retragerea levotiroxinei.'

Schlumberger M, și colab. N Engl J Med 2012; 366:1663-1673.

Mallick U, și colab. N Engl J Med 2012; 366:1674-1685.

Pentru mai multe informații: «^Pwww.thyroid.org

În prezent sunt în curs de desfășurare studii cu noi agenți anti-cancer, cum ar fi inhibitorii tirozin kinazei, la pacienții cu carcinom papilar și folicular avansat, care este refractiv la iod radio.

Prognoză

Majoritatea pacienților cu cancer papilar și tiroidian se vor vindeca cu un tratament adecvat. Factorii de prognostic advers includ vârsta înaintată la prezentare, prezența metastazelor la distanță, sexul masculin și identificarea anumitor subtipuri histologice. Cu toate acestea, terapia cu iod radioactiv poate fi eficientă în tratarea chiar și a celor cu metastaze la distanță, în special a bolii cu volum mic la plămâni, și astfel supraviețuirea prelungită este destul de comună.

Carcinom anaplazic și limfom

Aceste două afecțiuni sunt dificil de distins clinic, dar sunt distincte citologic și histologic. Pacienții au, de obicei, peste 60 de ani și prezintă o creștere rapidă a tiroidei în decurs de 2-3 luni. Gușa este dură și poate exista stridor din cauza compresiei traheale și răgușeală din cauza paraliziei recurente ale nervului laringian. Nu există un tratament eficient pentru

carcinomul anaplazic, deși intervenția chirurgicală și radioterapia pot fi luate în considerare în anumite circumstanțe. La pacienții mai în vârstă, supraviețuirea mediană este de numai 7 luni.

Prognosticul pentru limfom, care poate apărea din tiroidita Hashimoto preexistentă, este mai bun (p. 1041), cu o supraviețuire medie de 9 ani. Aproximativ 98% sunt limfoame non-Hodgkin, de obicei subtipul difuz al celulelor B mari. Tratamentul este cu chimioterapie combinată, cum ar fi regimul CHOP (p. 1045) și radioterapie cu fascicul extern.

Carcinom medular

Această tumoare apare din celulele C parafoliculare ale tiroidei. Pe lângă calcitonină, tumora poate secreta 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina), diverse peptide din familia tahikininelor, hormonul adrenocorticotrofic (ACTH) și prostaglandine. În consecință, pot apărea sindromul carcinoid (p. 784) și sindromul Cushing (p. 773).

Pacienții prezintă de obicei la vârsta mijlocie o masă tiroidiană fermă. Implicarea ganglionilor limfatici cervicali este frecventă, dar metastazele la distanță sunt rare inițial. Nivelurile de calcitonine serice sunt crescute și sunt utile în monitorizarea răspunsului la tratament. În ciuda nivelurilor foarte ridicate de calcitonină găsite la unii pacienți, hipocalcemia este extrem de rară; cu toate acestea, hipercalcitoninemia poate fi asociată cu diaree severă, apoasă.

Tratamentul este prin tiroidectomie totală cu îndepărtarea ganglionilor limfatici cervicali regionali. Deoarece celulele C nu concentrează iodul și nu răspund la TSH, nu există niciun rol pentru terapia cu 131I sau supresia TSH cu levotiroxină. Radioterapia cu fascicul extern poate fi luată în considerare la unii pacienți cu risc crescut de recidivă locală. Vandetanib, un inhibitor al tirozin kinazei, este autorizat pentru pacienții cu cancer medular avansat. Prognosticul este mai puțin bun decât pentru carcinomul papilar și folicular, dar indivizii pot trăi timp de multe decenii cu o boală persistentă care se comportă într-un mod indolent.

Cauze: de obicei datorate gușii multinodulare.

Caracteristici clinice: predomină apatie, anorexie, miopatie proximală, fibrilație atrială și insuficiență cardiacă.

Boli non-tiroidiene: testele funcției tiroidiene sunt efectuate mai frecvent la vârstnici, dar interpretarea poate fi alterată de bolile intercurente.

Hipotiroidismul

Caracteristici clinice: caracteristicile nespecifice, cum ar fi încetinirea fizică și psihică, sunt adesea atribuite în vârstă și diagnosticul este întârziat.

Comă mixoedem (p. 745): mai probabil la vârstnici.

Doza de levotiroxină: pentru a evita exacerbarea bolilor cardiace latente sau stabilite, doza inițială trebuie să fie de 25 pg pe zi. Necesarul de levotiroxină scade odată cu vârsta și puțini pacienți au nevoie de mai mult de 100 pg pe zi.

Alte medicamente (vezi Caseta 20.11, p. 745): pot interfera cu absorbția sau metabolismul levotiroxinei, necesitând o creștere a dozei.

Carcinomul medular al tiroidei poate apărea sporadic sau în familii ca parte a sindromului MEN tip 2 (p. 795).

Tiroidita Riedel

Aceasta nu este o formă de cancer tiroidian, dar prezentarea este similară și diferențierea se poate face de obicei doar prin biopsie tiroidiană. Este o afecțiune excepțional de rară, cu etiologie necunoscută, în care există o infiltrație extinsă a tiroidei și a structurilor înconjurătoare cu țesut fibros. Poate fi asociată fibroză mediastinală și retroperitoneală. Prezentarea este cu o gușă cu creștere lentă, neregulată și tare ca piatra. Există de obicei compresie traheală și esofagiană care necesită tiroidectomie parțială. Alte complicații recunoscute includ paralizia nervului laringian recurent, hipoparatiroidismul și eventual hipotiroidismul.

Boala tiroidiană congenitală

Tratamentul precoce cu levotiroxină este esențial pentru a preveni afectarea ireversibilă a creierului la copii (cretinism) cu hipotiroidism congenital. Screening de rutină a nivelurilor de TSH în probele de sânge obținute cu înțepături la călcâi

La 7 zile de la naștere (ca parte a testului Guthrie) a evidențiat o incidență de aproximativ 1 din 3000, rezultată din ageneza tiroidiană, glandele ectopice sau hipoplazice sau dishormonogeneză. Hipotiroidismul congenital este astfel de șase ori mai frecvent decât fenilcetonuria. Acum este posibil să începeți terapia de substituție tiroidiană în decurs de 2 săptămâni de la naștere. Evaluarea dezvoltării sugarilor tratați în acest stadiu incipient nu a evidențiat nicio diferență între cazuri și martori la majoritatea copiilor.

Dishormonogeneza

Au fost descrise mai multe defecte autosomale recesive în sinteza hormonilor tiroidieni; cele mai frecvente rezultă din deficiența peroxidazei intratiroidiene

enzimă. Indivizii homozigoți prezintă hipotiroidism congenital; heterozigoții sunt prezenti în primele două decenii de viață cu gușă, nivel normal al hormonilor tiroidieni și TSH crescut. Combinația dintre gușa dishormonogenetică și surditatea nervoasă este cunoscută sub numele de sindromul Pendred și se datorează mutațiilor pendrinei, proteina care transportă iodura la suprafața luminală a celulei foliculare (vezi Fig. 20.3, p. 739).

Rezistența la hormoni tiroidieni

Aceasta este o afecțiune rară în care hipofiza și hipotalamusul sunt rezistente la suprimarea feedback-ului TSH de către T3, uneori din cauza mutațiilor receptorului P pentru hormoni tiroidieni sau din cauza defectelor activității monodeiodinazei. Rezultatul este niveluri ridicate de TSH, T4 și T3, adesea cu o gușă moderată care poate să nu fie observată până la vârsta adultă. Semnalizarea hormonilor tiroidieni este foarte complexă și implică diferite izoenzime atât ale monodeiodinazelor, cât și ale receptorilor hormonilor tiroidieni.

Sarcina normala

Intervalele de referință specifice trimestrului: ar trebui utilizate pentru a interpreta rezultatele testelor funcției tiroidiene în timpul sarcinii. În primul trimestru, TSH este mai scăzut și T4 și T3 liber mai mari, în parte datorită stimulării tiroidei de către gonadotrofina corionica umană (hCG). În sarcina ulterioară, T4 și T3 libere sunt mai mici. Nivelurile globulinei de legare sunt induse de estrogeni, astfel încât nivelurile totale de T4 și T3 sunt invariabil ridicate.

Necesarul de iod: crescut în sarcină. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă un aport minim de 200 pg/zi.

Screening-ul funcției tiroidiene și al autoanticorpilor: nu este recomandat oricărei femei, dar trebuie efectuat în primul trimestru la cele cu antecedente personale sau familiale de boală tiroidiană, gușă, alte boli autoimune, inclusiv diabet de tip 1, sau când există suspiciunea clinică de disfuncție tiroidiană.

Tireotoxicoza

Hyperemesis gravidarum: asociat cu biochimia tireotoxică, necesitând uneori medicamente antitiroidiene.

Tireotoxicoza subclinica: nu este tratata de obicei, pentru a evita hipotiroidismul fetal.

Medicamente antitiroidiene: propiltiouracilul trebuie utilizat în primul trimestru, cu carbimazol înlocuit în al doilea și al treilea trimestru.

Hipotiroidismul

Travaliul prematur și dezvoltarea cognitivă afectată la urmași: pot fi asociate chiar și cu hipotiroidism subclinic.

Necesarul de doză pentru terapia de substituție cu levotiroxină: crește cu 30-50% de la începutul sarcinii. Monitorizarea pentru a menține rezultatele TSH în intervalul de

referință specific trimestrului este recomandată la începutul sarcinii și cel puțin o dată în fiecare trimestru.

Tiroidita postpartum

• Screening: nu este recomandat pentru fiecare femeie, dar funcția tiroidiană trebuie testată la 4-6 săptămâni postpartum la cele cu antecedente personale de boală tiroidiană, gușă sau alte boli autoimune inclusiv diabet de tip 1, la cele despre care se știe că au anticorpi anti-peroxidază tiroidian pozitiv, sau când există suspiciunea clinică de disfuncție tiroidiană.diferite țesuturi. Din acest motiv, alte țesuturi pot împărtăși sau nu rezistența la hormonul tiroidian și pot exista caracteristici ale tireotoxicozei (de exemplu, tahicardie). Această afecțiune poate fi dificil de distins de o tumoare hipofizară producătoare de TSH la fel de rară (vezi Caseta 20.5, p. 739); administrarea de TRH are ca rezultat creșterea TSH-ului în rezistența la hormoni tiroidieni și nu în TSHom, dar poate fi necesară o scanare RMN a hipofizarului pentru a exclude un macroadenom.

SISTEMUL REPRODUCTIV

Practica clinică în medicina reproductivă este împărțită între mai multe specialități, inclusiv ginecologie, urologie, pediatrie, psihiatrie și endocrinologie. Următoarea secțiune este axată pe tulburările gestionate de endocrinologi.

Anatomie, fiziologie și investigații funcționale

Fiziologia funcției reproductive masculine și feminine este ilustrată în figurile 20.12 și, respectiv, 20.13.

Fig. 20.12 Fiziologia reproducerii masculine. (FSH = hormon foliculo-stimulant; LH = hormon luteinizant).

28

Estradiol Progesteron

Ovulația

0 Menstrua 7 14 21

Zile după începerea ultimei perioade menstruale

Estradiol

Estradiol Estradiol

Estradiol Progesteron Progesteron

Matură Hemoragică Matură în regresie

II I

Corpus luteum

Primar

Vezicular dominant

Folicul

Estradiol

Proliferarea endometrială

Dezvoltarea genitală și lubrifierea

Proliferarea sânilor

Închidere epifizară osoasă și conținut mineral

Creier

Distribuția grăsimii corporale

Sebumul pielii

d

Progesteron

Modificarea secretiei endometriale

Creșterea contractilității miometriale

Termogeneza

Umflarea sânilor

, ,

20

Fig. 20.13 Fiziologia reproducerii feminine și ciclul menstrual normal.

Căile pentru sinteza steroizilor sexuali sunt prezentate în Figura 20.18 (p. 772).

Masculul

La bărbat, testiculul îndeplinește două funcții principale: sinteza testosteronului de către celulele Leydig interstițiale sub controlul hormonului luteinizant (LH) și spermatogeneza de către celulele Sertoli sub controlul hormonului foliculostimulant (FSH) (dar care necesită și testosteron adecvat). Suprimarea cu feedback negativ a LH este mediată în principal de testosteron, în timp ce secreția unui alt hormon de către testicule, inhibina, suprimă FSH. Axa poate fi evaluată cu ușurință printr-o probă de sânge aleatorie pentru testosteron, LH și FSH. Nivelurile de testosteron sunt mai mari dimineața și, prin urmare, dacă testosteronul este marginal scăzut, prelevarea de probe trebuie repetată dimineața devreme (09:00). Testosteronul se leagă în mare măsură în plasmă de globulina care leagă hormonii sexuali, iar aceasta poate fi măsurată și pentru a calcula „indicele de androgeni liberi" sau testosteronul „biodisponibil". Funcția testiculară poate fi testată și prin analiza spermei.

Nu există un echivalent al menopauzei la bărbați, deși concentrațiile de testosteron scad lent începând cu a patra decadă.

Femela

La femeie, fiziologia variază în timpul ciclului menstrual normal. FSH stimulează creșterea și dezvoltarea foliculilor ovarieni în primele 14 zile după menstruație. Aceasta duce la o creștere treptată a producției de estradiol din celulele granuloasei, care inițial suprimă secreția de FSH (feedback negativ), dar apoi, peste un anumit nivel, stimulează o creștere atât a frecvenței, cât și a amplitudinii impulsurilor hormonului de eliberare a gonadotrofinei (GnRH), rezultând o creștere marcată a secreției de LH (feedback pozitiv). „Avansul" de la

mijlocul ciclului de LH induce ovulația. După eliberarea ovulului, foliculul se diferențiază într-un corp galben, care secretă progesteron. Cu excepția cazului în care sarcina are loc în timpul ciclului, corpul galben regresează și scăderea nivelului de progesteron are ca rezultat sângerare menstruală. Nivelurile circulante de estrogen și progesteron la femeile aflate în premenopauză sunt, prin urmare, dependente în mod critic de timpul ciclului. Cel mai util „test" al funcției ovariane este un istoric menstrual atent: dacă menstruația este regulată, măsurarea gonadotrofinelor și a estrogenului nu este necesară. În plus, ovulația poate fi confirmată prin măsurarea nivelurilor plasmatice de progesteron în timpul fazei luteale („progesteronul din ziua 21").

Incetarea menstruatiei (menopauza) are loc la o varsta medie de aproximativ 50 de ani in tarile dezvoltate. În cei 5 ani anteriori, există o creștere treptată a numărului de cicluri anovulatorii și aceasta este denumită climacterică. Secreția de estrogen și inhibină scade și feedback-ul negativ are ca rezultat creșterea secreției hipofizare de LH și FSH (de obicei la niveluri de peste 30 U/L (3,3 pg/L)).

Fiziopatologia disfuncției reproductive masculine și feminine este rezumată în Caseta 20.21.

Prezentarea problemelor în bolile de reproducere

Pubertate întârziată

Pubertatea este considerată a fi întârziată dacă debutul trăsăturilor fizice ale maturizării sexuale nu a avut loc la o vârstă cronologică care este cu 2,5 deviații standard (SD) peste media națională. În Marea Britanie, aceasta se întâmplă până la vârsta de 14 ani la băieți și 13 la fete. Factorii genetici au o influență majoră în determinarea momentului de debut al pubertății, astfel încât vârsta menarhei (debutul menstruației) este adesea comparabilă în cadrul perechilor de frați și mamă-fiică și în cadrul grupurilor etnice. Cu toate acestea, deoarece există și un prag pentru greutatea corporală care acționează ca un declanșator al pubertății normale, debutul pubertății poate fi influențat de alți factori, inclusiv starea nutrițională și boala cronică (p. 110).

Evaluare clinică

Diagnosticul diferențial este prezentat în Caseta 20.22. Problema cheie este de a determina dacă întârzierea pubertății este pur și simplu pentru că „ceasul merge lent" (întârzierea constituțională a pubertății) sau pentru că există o patologie la nivelul hipotalamusului/hipofizei (hipogonadism hipogonadotrofic) sau gonadelor (hipogonadism hipergonadotrofic). Un istoric general și un examen fizic trebuie efectuate cu referire în special la tulburările medicale anterioare sau actuale, circumstanțele sociale și istoricul familial. Proporțiile corpului, simțul mirosului și stadiul pubertal trebuie documentate cu atenție și, la băieți, prezența sau absența testiculelor în scrot. Greutatea și înălțimea curente

pot fi reprezentate pe diagrame cu centile, împreună cu înălțimile parentale. Măsurătorile anterioare de creștere în copilărie, care pot

Hipogonadism hipogonadotrofic

Boală structurală hipotalamică/hipofizară (vezi Caseta 20.59, p. 787)

Deficitul funcțional de gonadotrofine

Boală sistemică cronică (de exemplu astm, malabsorbție, boala celiacă, fibroză chistică, insuficiență renală) Stresul psihologic

Anorexia nervoasă

Exerciții fizice excesive

Hiperprolactinemie

Alte boli endocrine (de exemplu, sindromul Cushing, hipotiroidism primar)

Deficit izolat de gonadotrofine (sindrom Kallmann)

Hipogonadism hipergonadotrofic

Leziuni gonadale dobândite

Chimioterapia/radioterapia la gonade

Traumatism/chirurgie la gonade

Insuficiență gonadală autoimună

Orhita oreionului

Tuberculoză

Hemocromatoza

• Tulburări gonadale de dezvoltare/congenitale Defecte biosintetice de steroizi Anorhidie/criptorhidie la bărbați Sindromul Klinefelter (47XXY, fenotip masculin) Sindromul Turner (45XO, fenotip feminin)

!|| 20.23 Pubertate întârziată

Etiologie: la băieți, cea mai frecventă cauză este întârzierea constituțională, în timp ce la fete există invariabil o cauză structurală sau funcțională.

Efecte psihologice: oricare ar fi cauza de bază, pubertatea întârziată este adesea asociată cu o suferință psihologică substanțială.

Investigații: la toți adolescenții cu hipogonadism hipergonadotrofic trebuie efectuat un cariotip, pentru a exclude sindroamele Turner și Klinefelter, cu excepția cazului în care există o cauză precipitantă evidentă.

Inducerea medicală a pubertății: dacă se ia în considerare acest lucru, aceasta trebuie gestionată cu atenție și efectuată într-un mod controlat, pentru a evita fuziunea prematură a epifizelor.

obținute de obicei din fișele medicale, sunt extrem de utile. Creșterea sănătoasă urmează de obicei un centil. De obicei, copiii cu întârziere constituțională au fost întotdeauna mici, dar și-au menținut o viteză normală de creștere adecvată vârstei osoase. Creșterea liniară slabă, cu „încrucișarea centilelor”, este mai probabil să fie asociată cu o boală dobândită. Problemele care sunt frecvent întâlnite în managementul adolescenților cu pubertate întârziată sunt rezumate în Caseta 20.23.

Întârzierea constituțională a pubertății

Aceasta este cea mai frecventă cauză a pubertății întârziate. Copiii afectați sunt sănătoși și au fost de obicei cu mai mult de 2 SD sub înălțimea medie pentru vârsta lor

de-a lungul copilăriei. Există adesea o istorie de pubertate întârziată la frați sau părinți. Deoarece steroizii sexuali sunt esențiali pentru fuziunea epifizelor, „vârsta osoasă” poate fi estimată prin raze X ale epifizelor, de obicei la încheietura mâinii și la mână; în întârzierea constituțională, vârsta osoasă este mai mică decât vârsta cronologică. Întârzierea constituțională a pubertății ar trebui considerată o variantă normală, deoarece pubertatea va începe spontan. Cu toate acestea, copiii afectați pot experimenta o suferință psihologică semnificativă din cauza lipsei de dezvoltare fizică, în special în comparație cu semenii lor.

Hipogonadism hipogonadotrofic

Acest lucru se poate datora unor tulburări structurale, inflamatorii sau infiltrative ale hipofizei și/sau hipotalamusului (vezi Caseta 20.59, p. 787). În astfel de circumstanțe, alți hormoni hipofizari, cum ar fi hormonul de creștere, sunt, de asemenea, probabil să fie deficienți.

Deficiența „funcțională” de gonadotrofine este cauzată de o varietate de factori, inclusiv greutate corporală scăzută, boli sistemice cronice (ca o consecință a bolii în sine sau a malnutriției secundare), tulburări endocrine și stres psihosocial profund.

Deficitul izolat de gonadotrofine se datorează de obicei unei anomalii genetice care afectează sinteza fie a GnRH, fie a gonadotrofinelor. Cea mai frecventă formă este sindromul Kallmann, în care există deficit primar de GnRH și, la majoritatea indivizilor afectați,

agenezia sau hipoplazia bulbilor olfactiv, rezultând anosmie sau hiposmie. Dacă deficitul izolat de gonadotrofine este lăsat netratat, epifizele nu reușesc să fuzioneze, rezultând o statură înaltă cu brațe și picioare disproporționat de lungi față de înălțimea trunchiului (habitus eunuchoid).

Criptorhidia (testiculele necoborâte) și ginecomastia sunt frecvent observate în toate formele de hipogonadism hipogonadotrofic.

Hipogonadism hipergonadotrofic

Hipogonadismul hipergonadotrofic asociat cu pubertatea întârziată se datorează de obicei sindromului Klinefelter la băieți și sindromului Turner la fete (p. 765 și 766). Alte cauze ale insuficienței gonadale primare sunt prezentate în Caseta 20.22.

Investigatii

Măsurătorile cheie sunt LH și FSH, testosteronul (la băieți) și estradiolul (la fete). Analiza cromozomilor trebuie efectuată dacă concentrațiile de gonadotrofine sunt crescute. Dacă concentrațiile de gonadotrofine sunt scăzute, atunci diagnosticul diferențial se află între întârzierea constituțională și hipogonadismul hipogonadotrofic. O radiografie simplă a încheieturii mâinii și a mâinii poate fi comparată cu un set de filme standard pentru a obține o vârstă osoasă. Hemoleucograma completă, funcția renală, funcția hepatică, funcția tiroidiană și autoanticorpii boala celiacă (p. 880) ar trebui măsurați, dar testele suplimentare pot fi inutile dacă testele de sânge sunt normale și copilul are toate caracteristicile clinice ale întârzierii constituționale. Dacă se suspectează hipogonadism hipogonadotrofic, sunt necesare neuroimagistică și investigații suplimentare (p. 786).

management

Pubertatea poate fi indusă folosind doze mici de estrogen oral la fete (de exemplu, etinilestradiol 2 pg pe zi) sau testosteron la băieți (gel de testosteron sau esteri de testosteron depozit). Dozele mai mari implică un risc de fuziune precoce a epifizelor. Această terapie trebuie administrată într-o clinică de specialitate unde progresul pubertății și creșterea pot fi monitorizate cu atenție. La copiii cu întârziere constituțională, această terapie de „priming” poate fi întreruptă atunci când se stabilește pubertatea endogenă, de obicei în mai puțin de un an. La copiii cu hipogonadism, cauza de bază trebuie tratată și inversată dacă este posibil. Dacă hipogonadismul este permanent, dozele de hormoni sexuali sunt crescute treptat în timpul pubertății și dozele complete de înlocuire pentru adulți sunt administrate când dezvoltarea este completă.

amenoree

Amenoreea primară descrie starea unei paciente care nu a avut niciodată menstruație; aceasta apare de obicei ca o manifestare a pubertății întârziate, dar poate fi și o consecință a defectelor anatomice ale sistemului reproducător feminin, cum ar fi hipoplazia endometrială sau agenezia vaginală. Amenoreea secundară descrie încetarea menstruației.

Cauzele acestei prezentări comune sunt prezentate în Caseta 20.24. La femeile care nu sunt însărcinate, amenoreea secundară este aproape invariabil o consecință fie a disfuncției ovariene, fie a disfuncției hipotalamice/hipofizare. Insuficiența ovariană prematură (menopauză prematură) este definită, în mod arbitrar, ca având loc înainte de vârsta de 40 de ani. Rareori, se pot forma aderențe endometriale (sindromul Asherman) după chiuretajul uterin, intervenții chirurgicale sau infecție cu tuberculoză sau schistosomiază, prevenind proliferarea și excreția endometrială.

Evaluare clinică

Cauza de bază poate fi adesea suspectată din caracteristicile clinice asociate și vârsta pacientului. Boala hipotalamică/hipofizară și insuficiența ovariană prematură duc la deficiență de estrogen, care provoacă o varietate de simptome asociate de obicei cu menopauza (Caseta 20.25). Ar trebui căutat un istoric de galactoree. Pierderea semnificativă în greutate de orice cauză poate provoca amenoree prin suprimarea gonadotrofinelor. Creșterea în greutate poate sugera hipotiroidism, sindromul Cushing sau, foarte rar, o leziune hipotalamică. Hirsutismul, obezitatea și perioadele neregulate de lungă durată sugerează sindromul ovarian polichistic (PCOS, p. 764). Prezența altor boli autoimune crește posibilitatea insuficienței ovariene premature autoimune.

Investigatii

Sarcina trebuie exclusă la femeile de vârstă reproductivă prin măsurarea urinei sau a serului corionic uman

1 20.25 Simptome ale deficitului de estrogen

Efecte vasomotorii

gonadotrofina (hCG). Trebuie măsurate LH, FSH, estradiol, prolactină, testosteron, T4 și TSH seric și, în absența unui ciclu menstrual, pot fi luate în orice moment. Investigarea hiperprolactinemiei este descrisă la pagina 791. Concentrațiile mari de LH și FSH cu estradiol scăzut sau normal sugerează insuficiență ovariană primară. Autoanticorpii ovarieni pot fi pozitivi atunci când există o etiologie autoimună subiacentă și ar trebui efectuat un cariotip la femeile mai tinere pentru a exclude sindromul Turner mozaic. Nivelurile crescute de LH, prolactină și testosteron cu estradiol normal sunt frecvente în PCOS. Nivelurile scăzute de LH, FSH și estradiol sugerează o boală hipotalamică sau hipofizară și este indicat un RMN hipofizar.

Există o oarecare suprapunere în concentrațiile de gonadotrofine și estrogen între femeile cu hipogonadism hipogonadotrofic și PCOS. Dacă există îndoieli cu privire la cauza de bază a

amenoreei secundare, atunci răspunsul la 5 zile de tratament cu un progestativ oral (de exemplu acetat de medroxiprogesteron 10 mg de două ori pe zi) poate fi evaluat. La femeile cu SOP, progestativul va determina maturarea endometrului, iar menstruația va apărea la câteva zile după oprirea progestagenului. La femeile cu hipogonadism hipogonadotrofic, menstruația nu apare în urma retragerii progestative deoarece endometrul este atrofic ca urmare a deficienței de estrogen. Dacă persistă dubiile în a distinge deficiența de estrogen de o anomalie uterină, capacitatea de menstruație poate fi testată cu 1 lună de tratament cu estrogen și progestativ ciclic (administrat de obicei sub formă de pilulă contraceptivă orală combinată).

Evaluarea densității minerale osoase prin absorbție cu raze X cu energie duală (DEXA, p. 1065) poate fi adecvată la pacienții cu niveluri scăzute de androgeni și estrogeni.

management

Acolo unde este posibil, cauza de bază trebuie tratată. De exemplu, femeile cu amenoree funcțională din cauza exercițiilor excesive și a greutății reduse ar trebui încurajate să-și reducă exercițiile și să-și recapete ceva în greutate. Managementul bolii hipofizare și hipotalamice structurale este descris la pagina 790 și cel al SOP la pagina 764.

La femeile cu deficit de estrogeni, terapia de substituție poate fi necesară pentru a trata simptomele și/sau pentru a preveni osteoporoza. Femeile care au suferit o histerectomie pot fi tratate numai cu estrogen, dar cele cu uter ar trebui tratate cu terapie combinată cu estrogen/progestativ, deoarece estrogenul fără opoziție crește riscul.

20.26 Terapia de substituție hormonală (HRT) la femeile aflate în postmenopauză

„Administrarea TSH timp de 5 ani la 10 000 de femei în vârstă

50-79 de ani previne 5 fracturi de șold și 6 cazuri de cancer colorectal, în timp ce induce 8 cazuri în plus de cancer de sân, 8 de embolie pulmonară, 7 de boală coronariană și 8 de accident vascular cerebral. Riscurile cresc cu vârsta.

• Grup de redactare pentru anchetatorii Inițiativei pentru Sănătatea Femeii. JAMA 2002: 288:321-333.

a cancerului endometrial. Regimurile de terapie de substituție hormonală ciclică (HRT) implică de obicei administrarea de estrogen în zilele 1-21 și progestativ în zilele 14-21 ale ciclului și acesta poate fi administrat convenabil ca pilula contraceptivă orală. Dacă efectele secundare estrogenice (retenție de lichide, creștere în greutate, hipertensiune arterială și tromboză) reprezintă o preocupare, atunci HRT orală sau transdermică cu doze mai mici poate fi mai adecvată.

Momentul întreruperii terapiei de substituție cu estrogeni este încă o chestiune de dezbatere. La femeile aflate în postmenopauză, s-a demonstrat că HRT ameliorează

simptomele menopauzei și previne fracturile osteoporotice, dar este asociată cu efecte adverse, care sunt legate de durata terapiei și de vârsta pacientului (Caseta 20.26). La pacienții cu menopauză prematură, HRT trebuie continuată până la vârsta de aproximativ 50 de ani, dar continuată numai după această vârstă dacă există simptome continue de deficit de estrogen la întreruperea tratamentului.

Managementul infertilității la femeile cu deficit de estrogeni este descris la pagina 760.

Hipogonadismul masculin

Caracteristicile clinice ale hipogonadismului hipogonadotrofic și hipergonadotrofic includ pierderea libidoului, letargie cu slăbiciune musculară și scăderea frecvenței bărbieritului. Pacienții pot prezenta, de asemenea, ginecomastie, infertilitate, pubertate întârziată, osteoporoză sau anemie de boală cronică. Cauzele hipogonadismului sunt enumerate în Caseta 20.22.

Investigatii

Hipogonadismul masculin este confirmat prin demonstrarea unui nivel scăzut de testosteron seric. Distincția dintre hipogonadismul hipogonadotrofic și hipergonadotrofic se face prin măsurarea aleatorie a LH și FSH. Pacienții cu hipogonadism hipogonadotrofic trebuie investigați așa cum este descris pentru boala pituitară la pagina 786. Hipogonadismul biochimic este asociat cu obezitatea centrală și cu sindromul metabolic (p. 805); mecanismele postulate sunt complexe și includ reducerea globulinei de legare a hormonilor sexuali prin rezistența la insulină și reducerea secreției de GnRH și gonadotrofine de către citokine sau estrogen eliberat de țesutul adipos. Nivelurile de testosteron scade, de asemenea, treptat odată cu vârsta la bărbați (vezi Caseta 20.34, p. 766) și acest lucru este asociat cu nivelurile de gonadotrofine care sunt scăzute sau inadecvat în intervalul „normal”. Există o tendință în creștere de a măsura testosteronul la bărbații în vârstă, de obicei ca parte a evaluării disfuncției erectile. Pacienților cu hipogonadism hipergonadotrofic trebuie să li se examineze testiculele pentru criptorhidie sau atrofie,

și un cariotip efectuat (pentru a identifica sindromul Klinefelter).

management

Înlocuirea cu testosteron este clar indicată la bărbații mai tineri cu hipogonadism semnificativ pentru a preveni osteoporoza și pentru a restabili puterea musculară și libidoul. Există dezbateri dacă terapia de substituție este benefică în hipogonadismul ușor asociat cu îmbătrânirea și obezitatea centrală, în special în absența unei boli structurale hipofizare/hipotalamice sau a altor deficiențe de hormoni hipofizari. În astfel de cazuri, poate fi luată în considerare un studiu terapeutic al terapiei cu testosteron dacă sunt prezente simptome, dar beneficiile terapiei trebuie cântărite cu atenție în raport cu potențialul de rău.

Căile de administrare a testosteronului sunt prezentate în Caseta 20.27. Metabolismul hepatic de prim pasaj al testosteronului este foarte eficient, astfel încât biodisponibilitatea preparatelor ingerate este slabă. Dozele de testosteron sistemic pot fi titrate în funcție de simptome; nivelurile circulante de testosteron pot oferi doar un ghid aproximativ pentru dozare, deoarece pot fi foarte variabile (vezi Caseta 20.27). Terapia cu testosteron poate agrava carcinomul de prostată; Antigenul specific prostatic (PSA) trebuie măsurat înainte de începerea terapiei cu testosteron la bărbații cu vârsta peste 50 de ani și monitorizat anual ulterior. Concentrația hemoglobinei trebuie monitorizată și la bărbații în vârstă, deoarece înlocuirea androgenilor poate provoca policitemie. Inlocuirea cu testosteron inhiba spermatogeneza; tratamentul pentru fertilitate este descris mai jos.

Infertilitate

Infertilitatea afectează aproximativ 1 din 7 cupluri de vârstă reproductivă, provocând adesea suferință psihologică. Principalele cauze sunt enumerate în Caseta 20.28. La femei, poate rezulta din anovulație sau anomalii ale tractului reproducător care împiedică fertilizarea sau implantarea embrionară, de multe ori trompele uterine deteriorate de la o infecție anterioară. La bărbați, infertilitatea poate rezulta din deteriorarea calității spermei (de exemplu, motilitatea redusă) sau reducerea numărului de spermatozoizi. Azoospermia sau oligospermia este de obicei idiopatică, dar poate fi o consecință a hipogonadismului (vezi Caseta 20.22). Microdelețiile cromozomului Y sunt din ce în ce mai recunoscute ca o cauză a spermatogenezei anormale sever. În multe cupluri, mai mult de un factor

factor feminin (35-40%)

• Disfuncție ovulatorie

Sindromul ovarului polichistic

Hipogonadism hipogonadotrofic (vezi Caseta 20.22)

Hipogonadism hipergonadotrofic (vezi Caseta 20.22)

• Disfuncție tubulară

Boală inflamatorie pelvină (chlamydia, gonoree) Endometrioză

Sterilizarea anterioară

Chirurgie pelvină sau abdominală anterioară

• Disfuncție cervicală și/sau uterină Anomalii congenitale Fibroame

Tratamentul carcinomului de col uterin

sindromul Asherman

Factorul masculin (35-40%)

Calitatea sau producția redusă a spermei

microdeleții ale cromozomului Y

Varicocoele

Hipogonadism hipergonadotrofic (vezi Caseta 20.22)

Hipogonadism hipogonadotrofic (vezi Caseta 20.22)

Disfuncție tubulară

Varicocoele

Anomalii congenitale ale canalelor deferente/epididimului Infecție anterioară cu transmitere sexuală (chlamydia, gonoree)

Vasectomie anterioară

Factor inexplicabil sau mixt (20-35%)

care provoacă subfertilitate este prezentă, iar într-o proporție mare nu poate fi identificată nicio cauză.

Evaluare clinică

Un istoric al sarcinilor anterioare, al infecțiilor relevante și al intervențiilor chirurgicale este important atât la bărbați, cât și la femei. O istorie sexuală trebuie explorată cu sensibilitate, întrucât unele cupluri au relații sexuale rar sau doar atunci când consideră că femeia ovulează, iar dificultățile psihosexuale sunt frecvente. Perioadele menstruale neregulate și/sau rare sunt un indicator al ciclurilor anovulatorii la femeie, caz în care cauze precum PCOS ar trebui

fi luat în considerare. La bărbați, testiculele trebuie examinate pentru a confirma că ambele se află în scrot și pentru a identifica orice anomalie structurală, cum ar fi dimensiunea mică, absența canalului deferent sau prezența unui varicocele.

Investigatii

În general, investigațiile ar trebui efectuate după ce un cuplu nu a reușit să conceapă în ciuda actului sexual neprotejat timp de 12 luni, cu excepția cazului în care există o anomalie evidentă, cum ar fi amenoreea. Ambii parteneri trebuie investigați. Partenerul de sex

masculin are nevoie de o analiză a spermei pentru a evalua numărul și calitatea spermei. Nu se recomandă testarea la domiciliu pentru ovulație (prin truse comerciale de urină, măsurarea temperaturii sau evaluarea mucusului cervical), deoarece informațiile sunt adesea contrabalansate de anxietate crescută dacă interpretarea este neconcludentă. La femeile cu perioade regulate, ovulația poate fi confirmată de o concentrație seric crescută de progesteron în ziua 21 a ciclului menstrual. Ecografia transvaginală poate fi utilizată pentru a evalua anatomia uterului și ovarian. Permeabilitatea tubară poate fi examinată prin laparoscopie sau prin histerosalpingografie (HSG; un mediu radio-opac este injectat în uter și ar trebui să contureze în mod normal trompele uterine). Evaluările in vitro ale supraviețuirii spermei în mucusul cervical pot fi făcute în cazuri de infertilitate inexplicabilă, dar sunt rareori utile.

management

Cuplurile trebuie sfătuite să aibă relații sexuale regulate, ideal la fiecare 2-3 zile pe tot parcursul ciclului menstrual. Nu este neobișnuit ca sarcinile „spontane" să apară în cuplurile supuse investigațiilor pentru infertilitate sau cu cauze identificate de subfertilitate masculină sau feminină.

La femeile cu cicluri anovulatorii secundare PCOS (p. 764), clomifenul, care are acțiune antiestrogenă parțială, blochează feedback-ul negativ al estrogenului asupra hipotalamusului/hipofizei, determinând secreția de gonadotrofine și astfel ovulația. La femeile cu deficit de gonadotrofine sau la care terapia antiestrogenă nu are succes, ovulația poate fi indusă prin stimularea directă a ovarului prin injectarea zilnică de FSH și o injectare de hCG pentru a induce ruptura foliculară la momentul potrivit. În boala hipotalamică, terapia cu GnRH pulsatilă cu o pompă portabilă de perfuzie poate fi utilizată pentru a stimula secreția de gonadotrofine hipofizare (rețineți că administrarea nepulsatilă de GnRH sau analogii săi suprimă în mod paradoxal secreția de LH și FSH). Indiferent de metoda de inducere a ovulației utilizată, monitorizarea răspunsului este esențială pentru a evita ovulația multiplă. Pentru clomifen, se recomandă monitorizarea cu ultrasunete cel puțin pentru primul ciclu. În timpul terapiei cu gonadotrofine, este obligatorie monitorizarea mai atentă a creșterii foliculare prin ultrasonografie transvaginală și a nivelurilor de estradiol din sânge. „Sindromul de hiperstimulare ovariană" se caracterizează prin ovare foarte mărite și scurgeri capilare cu șoc circulator, revărsări pleurale și ascită. Femeile anovulatoare care nu reușesc să răspundă la inducerea ovulației sau care au insuficiență ovariană primară ar putea dori să ia în considerare utilizarea de ouă sau embrioni donați, maternitate surogat și adopție.

Intervenția chirurgicală pentru restabilirea permeabilității trompelor uterine poate fi eficientă, dar în mod normal se recomandă fertilizarea in vitro (FIV). FIV este utilizat pe scară largă pentru multe cauze de infertilitate și în cazuri inexplicabile de infertilitate prelungită (> 3 ani). Succesul FIV depinde de vârstă, cu rate scăzute de succes la femeile peste 40 de ani.

Bărbaților cu hipogonadism hipogonadotrofic care doresc fertilitate li se administrează, de obicei, injecții cu hCG de câteva ori pe săptămână (poate fi necesară FSH recombinant și la bărbații cu hipogonadism de origine pre-puberală); poate dura până la 2 ani pentru a obține un număr satisfăcător de spermatozoizi. Chirurgia este rareori o opțiune în boala testiculară primară, dar îndepărtarea varicocelei poate îmbunătăți calitatea spermei. Extracția spermatozoizilor din epididim pentru FIV și injectarea intracitoplasmatică a spermatozoizilor (ICSI, atunci când un singur spermatozoizi sunt injectați în fiecare ovocit) sunt folosite din ce în ce mai mult la bărbații cu oligospermie sau cu o calitate slabă a spermei care au o boală testiculară primară. Bărbații azoospermici pot alege să folosească sperma donată, dar aceasta poate fi insuficientă.

Ginecomastie

Ginecomastia este prezența țesutului mamar glandular la bărbați. Dezvoltarea normală a sânilor la femei este dependentă de estrogeni, în timp ce androgenii se opun acestui efect. Ginecomastia rezultă dintr-un dezechilibru între activitatea androgenilor și estrogenului, care poate reflecta deficiența de androgeni sau excesul de estrogeni. Cauzele sunt enumerate în Caseta 20.29. Cele mai frecvente sunt fiziologice: de exemplu, la nou-născut (datorită estrogenilor materni și placentari), la băieții pubertati (la care concentrațiile de estradiol ajung la niveluri la adulți înainte de testosteron) și la bărbații în vârstă (datorită scăderii concentrațiilor de testosteron). Excesul de prolactină singur nu provoacă ginecomastie (p. 790).

Evaluare clinică

Un istoric de droguri este important. Ginecomastia este adesea asimetrică, iar palparea poate permite țesutului mamar să fie distins de țesutul adipos proeminent din jurul mamelonului, care este adesea observat în obezitate. Caracteristicile hipogonadismului trebuie căutate (vezi mai sus) și testiculele examinate pentru dovezi de criptorhidie, atrofie sau tumoră.

Investigatii

Dacă nu se poate face o distincție clinică între ginecomastie și țesut adipos, atunci este necesară ultrasonografia sau mamografia. O probă de sânge aleatorie

Fiziologic

Indusă de medicamente

Cimetidină

Digoxină

Antiandrogeni (acetat de ciproteronă, spironolactonă)

Unii steroizi anabolizanți exogeni (dietilstilbestrol)

Canabis

Hipogonadism (vezi Caseta 20.22)

Sindroame de rezistență la androgeni

Excesul de estrogen

Insuficiență hepatică (afectarea metabolismului steroizilor)

Tumora secretoare de estrogen (de exemplu, a testiculelor)

Tumora secretoare de hCG (de exemplu, a testiculelor sau a plămânilor)

management

Un adolescent cu ginecomastie care progresează normal prin pubertate poate fi asigurat că ginecomastia se va rezolva de obicei odată ce dezvoltarea este completă. Dacă pubertatea nu decurge într-o manieră armonioasă, atunci poate exista o anomalie subiacentă care necesită investigație (p. 758). Ginecomastia poate provoca o suferință psihologică semnificativă, în special la băieții adolescenți, iar excizia chirurgicală poate fi justificată din motive cosmetice. Înlocuirea cu androgeni va îmbunătăți, de obicei, ginecomastia la bărbații hipogonadali și orice altă cauză subiacentă identificabilă ar trebui abordată dacă este posibil. Tamoxifenul anti-estrogen poate fi, de asemenea, eficient în reducerea dimensiunii țesutului mamar.

Hirsutism

Hirsutismul se refera la cresterea excesiva a parului gros terminal intr-o distributie androgen-dependenta la femei (buza superioara, barbia, pieptul, spatele, abdomenul inferior, coapsa, antebratul) si este una dintre cele mai frecvente prezentari ale bolii endocrine. Ar trebui să se distingă de hipertricoză, care este o creștere generalizată excesivă a părului vellus. Etiologia excesului de androgeni este prezentată în Caseta 20.30.

Evaluare clinică

Severitatea hirsutismului este subiectivă. Unele femei suferă o jenă profundă din cauza unui grad de creștere a părului pe care alții nu l-ar considera remarcabil. Observații importante sunt istoricul medicamentelor și menstruației, calculul indicelui de masă corporală, măsurarea tensiunii arteriale și examinarea virilizării (clitoromegalie, voce profundă, chelie cu model masculin, atrofie a sânilor) și caracteristicile asociate, inclusiv acneea vulgară sau

sindromul Cushing (p. 773). Hirsutismul cu debut recent asociat cu virilizare sugerează o tumoră secretoare de androgeni, dar acest lucru este rar.

Investigatii

O probă de sânge aleatorie trebuie luată pentru testosteron, prolactină, LH și FSH. Dacă există caracteristici clinice ale sindromului Cushing, ar trebui efectuate investigaţii suplimentare (p. 774).

Dacă nivelul de testosteron este de peste două ori limita superioară a normalului pentru femei, hirsutismul idiopatic și PCOS sunt mai puțin probabile, mai ales dacă nivelurile de LH și FSH sunt scăzute. În aceste circumstanțe, ar trebui căutate alte cauze ale excesului de androgeni. Hiperplazia suprarenală congenitală datorată deficitului de 21-hidroxilază este diagnosticată printr-un test scurt de stimulare cu ACTH cu măsurarea 17OH-progesteronului (p. 782). La pacienții cu tumori secretoare de androgeni, testosteronul seric nu suprimă după dexametazonă (fie ca un test de supresie cu doze mici de peste noapte sau de 48 de ore) sau estrogen

(30 pg zilnic timp de 7 zile). Tumoarea trebuie apoi căutată prin CT sau RMN al suprarenalelor și ovarelor.

management

Aceasta depinde de cauză (vezi Caseta 20.30). Opțiunile pentru tratamentul PCOS și hirsutismul idiopatic sunt similare și sunt descrise mai jos.

Sindromul ovarului polichistic

Sindromul ovarului polichistic (SOP) afectează până la 10% dintre femeile de vârstă reproductivă. Este o tulburare eterogenă (caseta 20.31), adesea asociată cu obezitatea, pentru care cauza primară rămâne incertă. Factorii genetici joacă probabil un rol, deoarece PCOS afectează adesea mai mulți membri ai familiei. Severitatea și caracteristicile clinice ale SOP variază semnificativ între pacienți individuali, dar diagnosticul este de obicei pus în timpul investigației hirsutismului (p. 763) sau amenoreei/oligomenoreei (p. 759). Infertilitatea poate fi de asemenea prezentă (p. 761). Nu există o definiție universal acceptată, dar s-a recomandat ca un diagnostic de PCOS să necesite prezența a două dintre următoarele trei caracteristici:

neregularitate menstruala

exces de androgeni clinic sau biochimic

chisturi multiple în ovare (cel mai ușor

detectat prin ecografie transvaginala;

Fig. 20.14).

Femeile cu SOP prezintă un risc crescut de intoleranță la glucoză și unele autorități recomandă screening-ul pentru diabetul de tip 2 și alți factori de risc cardiovascular asociați cu sindromul metabolic (p. 805).

management

Acest lucru ar trebui să fie îndreptat către plângerea prezentată, dar toți pacienții cu PCOS care sunt supraponderali ar trebui încurajați să slăbească, deoarece acest lucru poate ameliora mai multe simptome, inclusiv neregularitatea menstruală, și reduce riscul de diabet de tip 2.

CDM 20.32 Tratamentul infertilității la femei

CDIVI cu PCOS

„Într-un studiu clinic controlat randomizat, 626 de femei infertile cu SOP au fost randomizate pentru a primi clomifen, metformină sau terapie combinată. După 6 luni, ratele nașterilor vii au fost de 22,5%, 7,2% și, respectiv, 26,8%. Nașteri multiple au avut loc la 6% dintre femeile care au primit clomifen și niciuna dintre cele care au primit metformină.

• RS Legro, et al. New Engl J Med 2008; 356:551-566.

Nereguli menstruale și infertilitate

Majoritatea femeilor cu SOPK au oligomenoree, cu perioade menstruale neregulate, grele. Este posibil să nu necesite tratament decât dacă se dorește fertilitatea. Metformina (p. 821), prin reducerea rezistenței la insulină, poate restabili ciclurile ovulatorii regulate la femeile supraponderale, deși este mai puțin eficient decât clomifenul (p. 762) în restabilirea fertilității, măsurată prin sarcina reușită (Casa 20.32). Tiazolidinedionele (p. 823) sporesc, de asemenea, sensibilitatea la insulină și restabilesc regularitatea menstruală în PCOS, dar sunt contraindicate femeilor care planifică o sarcină.

La femeile care au foarte puține menstruații în fiecare an sau sunt amenoreice, concentrațiile mari de estrogen asociate cu PCOS pot provoca hiperplazie endometrială. Progestogenii pot fi administrați pe o bază ciclică pentru a induce excreția regulată a endometrului și o sângerare de retragere, sau poate fi montată o bobină intrauterină impregnată cu progestativ.

Hirsutism

Pentru hirsutism, majoritatea pacienților vor fi folosit măsuri cosmetice, precum bărbierit, albire și epilare cu ceară, înainte de a consulta un medic. Electroliza și tratamentul cu laser sunt eficiente pentru zone mici, cum ar fi buza superioară și părul din piept, dar sunt costisitoare. Crema cu eflornitină inhibă ornitina decarboxilaza din foliculii de păr și poate reduce creșterea părului atunci când este aplicată zilnic pe zonele afectate ale feței.

Dacă măsurile conservatoare nu au succes, se administrează terapia antiandrogenă (Caseta 20.33). Ciclul de viaţă al unui folicul de păr este de cel puţin 3 luni şi nu este probabilă nicio îmbunătăţire înainte de acest moment, când foliculii şi-au pierdut părul şi creşterea părului de înlocuire a fost suprimată. Metformina şi tiazolidinedionele sunt mai puţin eficiente în tratarea hirsutismului decât în restabilirea regularităţii menstruale. Dacă nu se pierde în greutate, hirsutismul va reveni dacă terapia este întreruptă. Pacienta trebuie să ştie că expunerea prelungită la anumiţi agenţi poate să nu fie de dorit şi aceştia trebuie opriţi înainte de sarcină.

sindromul Turner

Sindromul Turner afectează aproximativ 1 din 2500 de femei. Este asociat în mod clasic cu un cariotip 45XO, dar pot fi responsabile şi alte anomalii citogenetice, inclusiv forme de mozaic (de exemplu 45XO/46XX sau 45XO/46XY) şi deleţii parţiale ale unui cromozom X.

Caracteristici clinice

Acestea sunt prezentate în Figura 20.15.

Osteoporoza post-menopauză: o problemă majoră de sănătate publică datorită incidenţei mari a fracturilor de fragilitate asociate, în special de şold.

Terapia de substituţie hormonală: trebuie prescrisă numai peste 50 de ani pentru ameliorarea pe termen scurt a simptomelor deficienţei de estrogen.

Activitate sexuală: multe persoane în vârstă rămân active sexual.

„Menopauza masculină": nu apare, deşi concentraţiile de testosteron scad odată cu vârsta. Terapia cu testosteron la bărbaţii cu hipogonada uşoară poate fi benefică pentru compoziţia corporală, muşchi şi oase. Sunt necesare studii randomizate mari pentru a determina dacă beneficiile depăşesc efectele potenţial dăunătoare asupra prostatei şi sistemului cardiovascular.

Androgeni la femeile în vârstă: apar hirsutism şi chelie. La pacienţii rare la care nivelurile de androgeni sunt crescute, aceasta poate fi patologică, de exemplu dintr-o tumoră ovariană.

Persoanele cu sindrom Turner au invariabil statură mică de la o vârstă fragedă şi acesta este adesea simptomul iniţial de prezentare. Probabil se datorează haploinsficienţei genei SHOX,

o copie a căreia se găsește atât pe cromozomii X, cât și pe cromozomii Y, care codifică o proteină care se găsește predominant în fibroblastele osoase.

Tractul genital și organele genitale externe în sindromul Turner au caracter feminin, deoarece acesta este rezultatul implicit de dezvoltare în absența testiculelor. Țesutul ovarian se dezvoltă normal până în a treia lună de gestație, dar după aceea există disgeneză gonadală cu degenerare accelerată a ovocitelor și creșterea fibrozei stromale ovariene, rezultând „striații de ovare". Incapacitatea țesutului ovarian de a produce estrogen are ca rezultat pierderea feedback-ului negativ și creșterea concentrațiilor de FSH și LH.

Există o mare variație în spectrul anomaliilor somatice asociate. Severitatea fenotipului este, în parte, legată de anomalia citogenetică de bază. Indivizii mozaic pot avea doar o statură mică și ușoară și pot intra spontan în pubertate înainte de a dezvolta insuficiență gonadală.

Diagnostic și management

Diagnosticul sindromului Turner poate fi confirmat prin analiza cariotipului. Statura mică, deși nu se datorează direct deficienței hormonului de creștere, răspunde la dozele mari de hormon de creștere. Gonadectomia profilactică este recomandată persoanelor cu mozaicism 45XO/46XY deoarece există un risc crescut de gonadoblastom. Dezvoltarea pubertală poate fi indusă cu terapia cu estrogeni, dar provoacă fuziunea epifizelor și încetarea creșterii. Prin urmare, momentul inducției pubertale trebuie planificat cu atenție. Adulții cu sindrom Turner necesită terapie de substituție cu estrogen pe termen lung și trebuie monitorizați periodic pentru dezvoltarea dilatației rădăcinii aortice, pierderea auzului și alte complicații somatice.

sindromul Klinefelter

Sindromul Klinefelter afectează aproximativ 1 din 1000 de bărbați și este de obicei asociat cu un cariotip 47XXY. Totuși, alte variante citogenetice pot fi responsabile, în special mozaicismul 46XY/47XXY. Principala anomalie patologică este disgeneza tubilor seminiferi. Acest lucru este evident încă din copilărie (și posibil chiar și în uter) și progresează odată cu vârsta. Până la adolescență, hialinizarea și fibroza sunt prezente în tubii seminiferi și funcția celulelor Leydig este afectată, ducând la hipogonadism.

Caracteristici clinice

Diagnosticul este de obicei pus la adolescenții care au prezentat ginecomastie și eșec de a progresa normal până la pubertate. Persoanele afectate au de obicei testicule mici și ferme. Statura înaltă este evidentă încă din copilăria timpurie, reflectând lungimea caracteristică lungă a piciorului asociată cu 47XXY și poate fi exacerbată de deficitul de androgeni cu lipsa închiderii epifizare la pubertate. Alte caracteristici clinice pot include dificultăți de învățare și tulburări de comportament, precum și un risc crescut de cancer de sân și diabet de tip 2 mai târziu în viață. Spectrul de caracteristici clinice este larg și unii indivizi, în special cei cu

mozaicism 46XY/47XXY, pot trece prin pubertate în mod normal și pot fi identificați numai în timpul investigației pentru infertilitate.

Diagnostic și management

Sindromul Klinefelter este sugerat de fenotipul tipic la un pacient cu hipogonadism hipergonadotrofic și poate fi confirmat prin analiza cariotipului. Persoanele cu dovezi clinice și biochimice de deficiență de androgeni necesită înlocuire cu androgeni (vezi Caseta 20.27, p. 761).

GLANDELE PARATIROIDE

Hormonul paratiroidian (PTH) joacă un rol cheie în reglarea homeostaziei calciului și fosfatului și a metabolismului vitaminei D, așa cum se arată în Figura 25.55 (p. 1125). Consecințele funcției modificate a acestei axe în bolile intestinale și renale sunt tratate în capitolele 22 și, respectiv, 17. Alte boli metabolice osoase sunt explorate în capitolul 25. Aici sunt discutate investigarea hipercalcemiei și hipocalcemiei și a tulburărilor glandelor paratiroide.

Anatomie, fiziologie și investigații funcționale

Cele patru glande paratiroide se află în spatele lobilor tiroidei și cântăresc între 25 și 40 mg. Celulele principale paratiroidiene răspund direct la modificările concentrațiilor de calciu prin intermediul unui receptor de suprafață celular cuplat cu proteina G (receptorul de detectare a calciului) situat pe suprafața celulei (vezi Fig. 25.55). Când nivelurile de calciu ionizat seric scad, secreția de PTH crește. PTH este o polipeptidă cu un singur lanț de 84 de aminoacizi. Acționează asupra tubilor renali pentru a promova reabsorbția calciului și a reduce reabsorbția fosfatului, iar asupra scheletului pentru a crește resorbția osteoclastică și formarea osoasă. PTH promovează, de asemenea, conversia 25-hidroxicolecalciferolului în metabolitul activ 1,25-dihidroxicolecalciferol; 1,25-dihidroxicolecalciferolul, la rândul său, îmbunătățește absorbția calciului din intestin.

Mai mult de 99% din calciul total al corpului se află în oase. Expunerea prelungită a osului la niveluri ridicate de PTH este asociată cu creșterea activității osteoclastice și cu formarea de oase noi, dar efectul net este de a provoca pierderi osoase cu mobilizarea calciului în lichidul extracelular. Spre deosebire de aceasta, eliberarea pulsatilă de PTH determină un câștig net de os, efect care este exploatat terapeutic în tratamentul osteoporozei (p. 1124).

Diagnosticul diferențial al tulburărilor metabolismului calciului necesită măsurarea fosfatului de calciu, fosfatazei alcaline, funcției renale, PTH și 25(OH)D. Deși glandele paratiroide detectează și răspund la nivelurile de calciu ionizat, majoritatea laboratoarelor clinice măsoară doar nivelurile totale de calciu seric și aproximativ 50% din calciul total este legat de ionii organici, cum ar fi citratul sau fosfatul, și de proteine, în special albumina. În consecință, dacă nivelul albuminei serice este redus, concentrațiile totale de calciu

trebuie „corectate” prin ajustarea valorii calciului în sus cu 0,02 mmol/L (0,4 mg/dL) pentru fiecare reducere cu 1 g/L a albuminei sub 40 g/L. Dacă concentrațiile de albumină sunt semnificativ scăzute, ca în cazul bolilor acute severe și al altor boli cronice, cum ar fi ciroza hepatică, această corecție este mai puțin precisă și este necesară măsurarea calciului ionizat.

Calcitonina este secretată de celulele C parafoliculare ale glandei tiroide. Deși este un marker tumoral util în carcinomul medular al tiroidei (p. 755) și poate fi administrat terapeutic în boala Paget a osului (p. 1129), eliberarea sa din tiroidă nu are relevanță clinică pentru homeostazia calciului la om.

Tulburările glandelor paratiroide sunt rezumate în Caseta 20.35.

Probleme prezentând în boala paratiroidiană

Hipercalcemie

Hipercalcemia este una dintre cele mai frecvente anomalii biochimice și este adesea detectată în timpul analizelor biochimice de rutină la pacienții asimptomatici. Cu toate acestea, se poate prezenta cu simptome cronice, așa cum este descris mai jos, și ocazional ca o urgență acută cu hipercalcemie severă și deshidratare.

Cauzele hipercalcemiei sunt enumerate în Caseta 20.36. Dintre acestea, hiperparatiroidismul primar și hipercalcemia malignă sunt de departe cele mai frecvente. Hipercalcemia hipocalciurică familială (FHH) este o cauză rară, dar importantă, care necesită diferențiere de hiperparatiroidismul primar (HPT). Litiul poate provoca hiperparatiroidism prin reducerea sensibilității receptorului care detectează calciu.

Evaluare clinică

Simptomele și semnele hipercalcemiei includ poliurie și polidipsie, colici renale, letargie, anorexie, greață, dispepsie și ulcerații peptice, constipație, depresie, somnolență și tulburări cognitive. Pacienții cu hipercalcemie malignă pot avea un debut rapid al simptomelor și pot avea caracteristici clinice care ajută la localizarea tumorii.

Simptomele clasice ale hiperparatiroidismului primar sunt descrise de adagiul „oase, pietre și gemete abdominale”, dar puțini pacienți se prezintă în acest fel în zilele noastre, iar tulburarea este cel mai adesea observată ca o constatare incidentală la testele biochimice. Aproximativ 50% dintre pacienții cu hiperparatiroidism primar sunt asimptomatici, în timp ce alții prezintă simptome nespecifice, cum ar fi oboseală, depresie și dureri și dureri generalizate. Unii prezintă calculi renali și s-a estimat că 5% dintre cei care formează prima litiază și 15% dintre cei care formează litiază recurenți au hiperparatiroidism primar (p. 769). Hipertensiunea arterială este o caracteristică comună a hiperparatiroidismului. Tumorile paratiroidiene nu sunt aproape niciodată palpabile.

Un istoric familial de hipercalcemie ridică posibilitatea de FHH sau MEN (p. 794).

Cauzele hipercalcemiei

Cu niveluri normale sau crescute de PTH

Hiperparatiroidism primar sau terțiar

Hiperparatiroidismul indus de litiu

Hipercalcemie hipocalciurică familială

Cu niveluri scăzute de PTH

Malignitate (plămân, sân, mielom, renal, limfom, tiroida)

1,25(OH)2 vitamina D crescută (intoxicație cu vitamina D, sarcoidoză, HIV, alte boli granulomatoase)

Tireotoxicoza

boala Paget cu imobilizare

Sindromul lapte-alcali

Diuretice tiazidice

Deficitul de glucocorticoizi

Investigatii

Cea mai discriminantă investigație este măsurarea PTH. Dacă nivelurile PTH sunt detectabile sau crescute în prezența hipercalcemiei, atunci hiperparatiroidismul primar este cel mai probabil diagnosticul. Fosfataza plasmatică mare și fosfatază alcalină însoțite de insuficiență renală sugerează hiperparatiroidism terțiar. Hipercalcemia poate provoca nefrocalcinoză și insuficiență tubulară renală, ducând la hiperuricemie și hipercloremie.

Pacienții cu FHH pot prezenta un tablou biochimic similar cu hiperparatiroidismul primar, dar de obicei au o excreție urinară scăzută de calciu (un raport dintre clearance-ul urinar al calciului și clearance-ul creatininei < 0,01). Diagnosticul de FHH poate fi confirmat prin screening-ul membrilor familiei pentru hipercalcemie și/sau o mutație a genei care codifică receptorul sensibil la calciu.

Dacă PTH este scăzut și nu este evidentă nicio altă cauză, atunci este probabilă o malignitate cu sau fără metastaze osoase. Peptida înrudită cu PTH, care este adesea responsabilă pentru hipercalcemia asociată cu malignitatea, nu este detectată prin testele PTH, dar poate fi măsurată printr-un test specific (deși acest lucru nu este de obicei necesar). Cu excepția cazului în care sursa este evidentă, pacientul trebuie examinat pentru malignitate cu o radiografie toracică, screening pentru mielom (p. 1046) și CT, după caz.

management

Tratamentul hipercalcemiei severe și al hiperparatiroidismului primar este descris la paginile 273 și, respectiv, 769. FHH nu necesită nicio intervenție specifică.

Hipocalcemie

Etiologie

Hipocalcemia este mult mai puțin frecventă decât hipercalcemia. Diagnosticul diferențial este prezentat în Caseta 20.37. Cea mai frecventă cauză a hipocalcemiei este albumina serică scăzută, cu concentrație normală de calciu ionizat. În schimb, calciul ionizat poate fi scăzut în fața calciului seric total normal la pacienții cu alcaloză: de exemplu, ca urmare a hiperventilației.

Hipocalcemia se poate dezvolta, de asemenea, ca urmare a depleției de magneziu și trebuie luată în considerare la pacienții cu malabsorbție, tratați cu diuretice sau cu inhibitori ai pompei de protoni și/sau cu antecedente de exces de alcool. Deficitul de magneziu provoacă hipocalcemie prin afectarea capacității glandelor paratiroide de a secreta PTH (rezultând concentrații de PTH scăzute sau inadecvat în intervalul de referință) și poate afecta, de asemenea, acțiunile PTH asupra osului și rinichilor.

Evaluare clinică

Hipocalcemia ușoară este adesea asimptomatică, dar, cu reduceri mai profunde ale calciului seric, poate apărea tetanie. Aceasta se caracterizează prin spasme musculare datorate excitabilității crescute a nervilor periferici.

Copiii sunt mai predispuși să dezvolte tetanie decât adulții și prezintă o triadă caracteristică de spasm carpoped, stridor și convulsii, deși una sau mai multe dintre acestea pot fi găsite independent de celelalte. În spasmul carpopedal, mâinile adoptă o poziție caracteristică cu flexia articulațiilor metacarpofalangiene ale degetelor și aducția degetului mare („main d'accoucheur"). Poate apărea și spasmul pedalei, dar este mai puțin frecvent. Stridorul este cauzat de spasmul glotei. Adulții pot dezvolta, de asemenea, spasm carpoped în asociere cu furnicături ale mâinilor și picioarelor și în jurul gurii, dar stridorul și crizele sunt rare.

Tetania latentă poate fi detectată prin apariția semnului lui Trousseau; umflarea manșetei unui tensiometru pe partea superioară a brațului la mai mult decât tensiunea arterială sistolica este urmată de spasm carpian în 3 minute. Mai puțin specific este semnul lui

Chvostek, în care atingerea peste ramurile nervului facial pe măsură ce acestea ies din glanda parotidă produce zvâcniri ale mușchilor faciali.

Management imediat

10-20 ml gluconat de calciu 10% IV timp de 10-20 minute

Poate fi necesară perfuzia IV continuă timp de câteva ore (echivalentul a 10 ml gluconat de calciu 10%/oră)

Se recomandă monitorizarea cardiacă

Dacă se asociază hipomagneziemie

50 mmol clorură de magneziu IV timp de 24 de ore

Majoritatea magneziului parenteral va fi excretat prin urină, așa că pot fi necesare doze suplimentare pentru a umple rezervele corporale.

Hipocalcemia poate determina edem papil și prelungirea intervalului QT ECG, ceea ce poate predispune la aritmii ventriculare. Hipocalcemia prelungită și hiperfosfatemia (ca și în hipoparatiroidism) pot provoca calcificarea ganglionilor bazali, epilepsie grand mal, psihoză și cataractă. Hipocalcemia asociată cu hipofosfatemia, ca și în cazul deficitului de vitamina D, provoacă rahitism la copii și osteomalacie la adulți (p. 1125).

management

Managementul de urgență al hipocalcemiei asociate cu tetanie este descris în Caseta 20.38. Tratamentul hipocalcemiei cronice este descris la pagina 770.

Hiperparatiroidismul primar

Hiperparatiroidismul primar este cauzat de secreția autonomă de PTH, de obicei de către un singur adenom paratiroidian, care poate varia în diametru de la câțiva milimetri la câțiva centimetri. Ar trebui să se deosebească de hiperparatiroidismul secundar, în care există o creștere fiziologică a secreției de PTH pentru a compensa hipocalcemia prelungită (cum ar fi deficiența de vitamina D, p. 1126), și de hiperparatiroidismul terțiar, în care stimularea continuă a paratiroidelor pe o perioadă prelungită de timp are ca rezultat formarea de adenoame și secreție autonomă290. Acest lucru este observat cel mai frecvent la persoanele cu boală renală cronică avansată (p. 483).

Prevalența hiperparatiroidismului primar este de aproximativ 1 la 800 și este de 2-3 ori mai frecventă la femei decât la bărbați; 90% dintre pacienți au peste 50 de ani. Apare și în sindroamele familiale MEN (p. 795), caz în care hiperplazia sau adenoamele multiple ale tuturor celor patru glande paratiroide sunt mai probabile decât un adenom solitar.

Caracteristici clinice și radiologice

Prezentarea clinică a hiperparatiroidismului primar este descrisă la pagina 769. Boala osului paratiroidian este acum rară datorită diagnosticului și tratamentului mai devreme. Osteita fibroasă rezultă din creşterea resorbției osoase de către osteoclaste cu înlocuire fibroasă în lacune. Aceasta se poate prezenta ca durere și sensibilitate osoase, fractură și deformare. Condrocalcinoza poate apărea din cauza depunerii de cristale de pirofosfat de calciu în cartilajul articular. De obicei afectează meniscurile de la genunchi și poate duce la artrită degenerativă secundară sau predispune la atacuri de pseudogută acută

(pag. 1090). Razele X ale scheletului sunt de obicei normale în hiperparatiroidismul primar ușor, dar la pacienții cu boală avansată se observă modificări caracteristice. În stadiile incipiente are loc o demineralizare, cu eroziuni subperiostale și resorbție terminală în falange. Un aspect de „oală cu piper" poate fi observat pe razele X laterale ale craniului. Reducerea densității minerale osoase, care duce fie la osteopenie, fie la osteoporoză, este acum cea mai frecventă manifestare a scheletului a hiperparatiroidismului. Acest lucru nu este de obicei evident radiografic și necesită evaluarea de către DEXA (p. 1065).

În nefrocalcinoză, opacitățile împrăștiate pot fi vizibile în conturul renal. Pot exista calcificari ale tesuturilor moi in peretii arteriali si maini si in cornee.

Investigatii

Diagnosticul poate fi confirmat prin găsirea unui nivel crescut de PTH în prezența hipercalcemiei, cu condiția excluderii FHH (p. 770). Scanarea paratiroidiană prin scintigrafie 99mTc-sestamibi (Fig. 20.16) și/sau examinarea cu ultrasunete poate fi efectuată înainte de intervenția chirurgicală, în încercarea de a localiza un adenom și de a permite o rezecție țintită. Cu toate acestea, imagistica negativă nu exclude diagnosticul.

management

Tratamentul de elecție pentru hiperparatiroidismul primar este intervenția chirurgicală, cu excizia unui adenom paratiroidian solitar sau a glandelor hiperplazice. Chirurgii cu experiență vor identifica tumori solitare în mai mult de 90% din cazuri. Pacienții cu boală a osului paratiroidian prezintă un risc semnificativ de a dezvolta hipocalcemie postoperator, dar riscul de aceasta poate fi redus prin corectarea preoperatorie a deficitului de vitamina D.

Chirurgia este de obicei indicată persoanelor cu vârsta sub 50 de ani, cu simptome clare sau complicații documentate (cum ar fi ulcerații peptice, litiază renală, insuficiență renală sau osteoporoză) și (la pacienții asimptomatici) hipercalcemie semnificativă (calcemie corectată > 2,85 mmol/l (> 11)4). Pacienților care sunt tratați conservator fără intervenție chirurgicală trebuie să li se verifice anual biochimia calciului și funcția renală, iar densitatea osoasă trebuie monitorizată periodic. Aceștia ar trebui încurajați să mențină un aport ridicat de lichide pe cale orală pentru a evita pietrele renale.

Ocazional, hiperparatiroidismul primar se prezintă cu hipercalcemie severă care pune viața în pericol. Acest lucru se datorează adesea deshidratării și ar trebui gestionat medical cu lichide intravenoase și bifosfonați, deoarece

descris la pagina 273. Dacă acest lucru nu este eficient, atunci trebuie luată în considerare paratiroidectomia urgentă.

Cinacalcet este un calcimimetic care mărește sensibilitatea receptorului de detectare a calciului, reducând astfel nivelurile de PTH și este autorizat pentru hiperparatiroidismul terțiar și ca tratament pentru pacienții cu hiperparatiroidism primar care nu doresc să fie operați sau nu sunt apți din punct de vedere medical.

Hipercalcemie hipocalciurică familială

Această tulburare autozomal dominantă este cauzată de o mutație inactivatoare a uneia dintre alelele genei receptorului care detectează calciu, care reduce capacitatea glandei paratiroide de a „sesiza" concentrațiile de calciu ionizat. Ca rezultat, niveluri de calciu mai mari decât cele normale sunt necesare pentru a suprima secreția de PTH. Prezentarea tipică este o hipercalcemie ușoară cu concentrații de PTH care sunt „nepotrivit" la capătul superior al intervalului de referință sau sunt ușor crescute. Receptorii sensibili ai calciului din tubii renali sunt de asemenea afectați, ceea ce duce la creșterea reabsorbției tubulare renale a calciului și hipocalciurie. Hipercalcemia FHH este întotdeauna asimptomatică și nu apar complicații. Riscul principal de FHH este ca pacientul să fie supus unei paratiroidectomie inutilă (și ineficientă), dacă este diagnosticat greșit ca având hiperparatiroidism primar. Testarea membrilor familiei pentru hipercalcemie este de ajutor în confirmarea diagnosticului și este, de asemenea, posibilă efectuarea testelor genetice. Nu este necesar niciun tratament.

Hipoparatiroidismul

Cea mai frecventă cauză a hipoparatiroidismului este afectarea glandelor paratiroide (sau aportului lor de sânge) în timpul intervenției chirurgicale la tiroida; Hipocalcemia postoperatorie se dezvoltă la 5,5% dintre pacienți în total, dar la 9% dintre pacienții supuși tiroidectomiei totale. Rareori, hipoparatiroidismul poate apărea ca urmare a infiltrării glandelor cu fier în hemocromatoză (p. 972) sau cupru în boala Wilson (p. 973).

Există o serie de forme rare de hipoparatiroidism congenital sau moștenit. O formă este asociată cu sindromul poliendocrin autoimun tip 1 (p. 795) și alta cu sindromul DiGeorge (p. 56). Hipoparatiroidismul autozomal dominant (ADH) este imaginea în oglindă a hipercalcemiei hipocalciurice familiale (vezi mai sus), în sensul că o mutație activatoare a receptorului care sesizează calciu reduce nivelul PTH, ducând la hipocalcemie și hipercalciurie.

Osteoporoza: excludeti intotdeauna osteomalacia si hiperparatiroidismul prin verificarea concentratiilor de vitamina D si calciu.

Hiperparatiroidismul primar: mai frecvent odată cu îmbătrânirea. Persoanele în vârstă pot fi adesea observate fără intervenție chirurgicală.

Hipercalcemie: poate provoca confuzie.

Deficit de vitamina D: frecvent din cauza dietei proaste și a expunerii limitate la soare.

Pseudohipoparatiroidism

În această tulburare, individul este hipoparatiroidian funcțional, dar, în loc de deficit de PTH, există rezistență a țesuturilor la efectele PTH, astfel încât concentrațiile de PTH sunt semnificativ crescute. Receptorul PTH în sine este normal, dar căile de semnalizare din aval sunt defecte din cauza mutațiilor care afectează GNAS1, care codifică proteina Gsa, o moleculă implicată în transducția semnalului în aval de receptorul PTH și alți receptori cuplați cu proteina G. Există mai multe subtipuri dar cel mai frecvent (pseudohipoparatiroidismul tip 1a) se caracterizează prin hipocalcemie și hiperfosfatemie, în asociere cu statură mică, metacarpieni și metatarsieni patru scurti, față rotunjită, obezitate și calcifiere subcutanată; aceste caracteristici sunt denumite în mod colectiv osteodistrofia ereditară a lui Albright (AHO). Pseudohipoparatiroidismul de tip 1a apare numai atunci când mutația GNAS1 este moștenită pe cromozomul matern.

Termenul pseudopseudohipoparatiroidism este folosit pentru a descrie pacienții care au caracteristici clinice ale AHO, dar concentrații normale ale calciului seric și PTH; apare atunci când mutația GNAS1 este moștenită pe cromozomul patern. Moștenirea acestor tulburări este un exemplu de amprentă genetică (p. 52). Diferența de caracteristici clinice apare ca urmare a faptului că celulele renale exprimă exclusiv alela maternă GNAS1, în timp ce atât alelele materne, cât și cele paterne sunt exprimate în alte tipuri de celule; aceasta explică de ce moștenirea maternă este asociată cu hipocalcemie și rezistență la PTH (care reglează nivelurile serice de calciu și fosfat în mare parte printr-un efect asupra tubului renal) și de ce moștenirea paternă este asociată cu anomalii scheletice și alte anomalii în absența hipocalcemiei și a valorilor crescute ale PTH.

Managementul hipoparatiroidismului

Hipoparatiroidismul persistent și pseudohipoparatiroidismul se tratează cu săruri de calciu orale și

analogi ai vitaminei D, fie 1a-hidroxicolecalciferol (alfacalcidol), fie 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol). Această terapie necesită o monitorizare atentă din cauza riscurilor de hipercalcemie iatrogenă, hipercalciurie și nefrocalcinoză. PTH recombinant este disponibil ca terapie prin injecție subcutanată pentru osteoporoză (p. 1120) și, deși nu

este autorizat în prezent, a fost utilizat în hipoparatiroidism (dar nu și în pseudohipoparatiroidism). Este mult mai scumpă decât terapia cu analogi de calciu și vitamina D, dar are avantajul că este mai puțin probabil să provoace hipercalciurie. Nu există un tratament specific pentru AHO în afară de a încerca să mențină nivelurile de calciu în intervalul de referință folosind metaboliți activi de vitamina D.mai degrabă decât sinapsele. Cea mai mare parte a cortexului suprarenal este alcătuită din celule care secretă cortizol și androgeni suprarenali și fac parte din axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală (HPA). Mica glomeruloasă exterioară a cortexului secretă aldosteron sub controlul sistemului reninangiotensină. Aceste funcții sunt importante în controlul integrat al răspunsurilor cardiovasculare, metabolice și imunitare la stres.

Există tot mai multe dovezi că modificările subtile ale funcției suprarenale contribuie la patogeneza bolilor comune precum hipertensiunea arterială, obezitatea și diabetul zaharat de tip 2. Cu toate acestea, sindroamele clasice de deficit și exces de hormoni suprarenali sunt relativ rare.

GLANDELE ADRENALE

Suprarenalele cuprind mai multe glande endocrine separate într-o singură structură anatomică. Medula suprarenală este o extensie a sistemului nervos simpatic care secretă catecolamine în capilare

Anatomie și fiziologie funcțională

Anatomia și funcția suprarenalei sunt prezentate în Figura 20.17. Din punct de vedere histologic, cortexul este împărțit în trei zone, dar acestea funcționează ca două unități (zona glomerulosa și zonae fasciculata/reticularis) care produc

Sistemul nervos simpatic

Sistemul nervos simpatic

Medulara

Adrenalina Noradrenalina (epinefrina) (norepinefrina)

P-adrenoceptor a-adrenoceptor

Vasodilatatie
Tahicardie
Rezistenta la insulina

Vasoconstricție

Medula suprarenală

Axul hipotalamic-hipofizo-suprarenal

**r"TT-~T- **

Cortexul suprarenal
Zonae fasciculata
și reticularis

Glanda suprarenală

Cortexul suprarenal Zona glomeruloasă

20

Feedback negativ

ACTH

Cortex
Zonae fasciculata
și reticularis

cortizolul

Androgeni

Receptorul androgenic

Receptorul glucocorticoizilor

Libidoul părului
pubian și
axilar , în special
feminin

Angiotensinogen

Catabolismul proteic
Rezistența la insulină
Răspunsul imun
Hipertensiune arterială

Creșterea apetitului
Memorie

Perfuzie renală scăzută Na filtrat scăzut Activare simpatică

Axa renină - angiotensină - aldosteron

Fig. 20.17 Structura și funcția glandelor suprarenale. (ACE = enzima de conversie a angiotensinei; ACTH = hormon adrenocorticotrofic; JGA = aparat juxtaglomerular; MR = receptor mineralocorticoid).

Fig. 20.18 Principalele căi de sinteză a hormonilor steroizi. (DHEA = dehidroepiandrosteron; HSD = hidroxisteroid dehidrogenază; OHază = hidroxilază)

corticosteroizi ca răspuns la stimuli umorali. Căile pentru biosinteza corticosteroizilor sunt prezentate în Figura 20.18. Investigarea funcției suprarenale este descrisă sub anumite boli de mai jos. Diferitele tipuri de boli suprarenale sunt prezentate în Caseta 20.41.

Glucocorticoizi

Cortizolul este principalul glucocorticoid la om. Nivelurile sunt cele mai ridicate dimineața la trezire și cele mai scăzute în mijlocul nopții. Cortizolul crește dramatic în timpul stresului, inclusiv în timpul oricărei boli. Această creștere protejează funcțiile metabolice cheie (cum ar fi menținerea aprovizionării cu glucoză cerebrală în timpul înfometării) și inhibă răspunsurile inflamatorii potențial dăunătoare la infecții și răni. Importanța clinică a deficitului de cortizol este, prin urmare, cea mai evidentă în perioadele de stres.

Peste 95% din cortizolul circulant se leagă de proteine, în principal de globulină care leagă cortizolul, care este crescută de estrogeni. Este fracția liberă care este activă biologic. Cortizolul reglează funcția celulară prin legarea de receptorii de glucocorticoizi care reglează transcripția multor gene. Cortizolul poate activa și receptorii de mineralocorticoizi, dar în mod normal nu o face, deoarece majoritatea celulelor care conțin receptori de mineralocorticoizi exprimă și o enzimă numită 11 P-hidroxisteroid dehidrogenază de tip 2 (11 P-HSD2), care inactivează cortizolul transformându-l în cortizon. Inhibitorii 11 P-HSD2 (cum ar fi lemnul dulce) sau mutațiile genei care codifică 11 P-HSD2 determină cortizolul să acționeze ca un mineralocorticoid, ducând la retenție de sodiu și hipertensiune arterială (vezi Caseta 20.50, p. 780).

Mineralocorticoizi

Aldosteronul este cel mai important mineralocorticoid. Se leagă de receptorii mineralocorticoizi din rinichi și provoacă retenție de sodiu și excreție crescută de potasiu și protoni (cap. 16). Principalul stimul al secreției de aldosteron este angiotensina II, o peptidă produsă prin activarea sistemului renină-angiotensină (vezi Fig. 20.17). Activitatea reninei în aparatul juxtaglomerular al rinichiului este stimulată de presiunea scăzută de perfuzie în arteriola aferentă, filtrarea scăzută a sodiului care duce la concentrații scăzute de sodiu la macula densa sau creșterea activității nervului simpatic. Ca urmare, activitatea reninei este crescută în hipovolemie și stenoza arterei renale și este aproximativ dublată atunci când se ridică din poziție culcat.

Catecolamine

La om, doar o mică parte din noradrenalina circulantă (norepinefrina) este derivată din medula suprarenală; se eliberează mult mai mult din terminațiile nervoase simpatice. Conversia noradrenalinei în adrenalină (epinefrină) este catalizată de catecol-o-metiltransferaza (COMT), care este indusă de glucocorticoizi. Fluxul de sânge în suprarenală

este centripet, astfel încât medularul este scăldat în concentrații mari de cortizol și este sursa majoră de adrenalină circulantă. Cu toate acestea, după îndepărtarea chirurgicală a medularelor suprarenale, nu pare să existe consecințe clinice atribuibile deficienței catecolaminelor circulante.

Androgeni suprarenale

Androgenii suprarenalii sunt secretați ca răspuns la ACTH și sunt cei mai abundenți steroizi din fluxul sanguin. Ele sunt probabil importante în inițierea pubertății (adrenarhe). Suprarenalele sunt, de asemenea, sursa majoră de androgeni la femeile adulte și pot fi importante în libidoul feminin.

sindromul (de multe ori din cauza unui carcinom cu celule mici al bronhiei) este mai frecvent la bărbați.

Evaluare clinică

Diversele manifestări ale excesului de glucocorticoizi sunt prezentate în Figura 20.19. Multe dintre acestea nu sunt specifice sindromului Cushing și, deoarece sindromul Cushing spontan este rar, predicția pozitivă.

Probleme prezentând în boala suprarenală

sindromul Cushing

Sindromul Cushing este cauzat de activarea excesivă a receptorilor glucocorticoizi. Cel mai frecvent este iatrogen, din cauza administrării prelungite de glucocorticoizi sintetici precum prednisolonul. Sindromul Cushing endogen este mai puțin frecvent, dar se datorează supraproducției cronice de cortizol de către glandele suprarenale, fie ca rezultat al unei tumori suprarenale, fie din cauza producției excesive de ACTH de către o tumoare hipofizară sau producției ectopice de ACTH de către alte tumori.

Etiologie

Cauzele sunt prezentate în Caseta 20.42. Dintre cauzele endogene, excesul de cortizol dependent de hipofiză (prin convenție, numită boala Cushing) reprezintă aproximativ 80% din cazuri. Atât boala Cushing, cât și tumorile suprarenale care secretă cortizol sunt de patru ori mai frecvente la femei decât la bărbați. În schimb, ACTH ectopic

dependent de ACTH - 80%

Adenom hipofizar care secretă ACTH (boala Cushing) - 70%

Sindromul ACTH ectopic (carcinoid bronșic, carcinom pulmonar cu celule mici, altă tumoră neuro-endocrină) - 10%

Non-dependent de ACTH - 20%

Adenom suprarenal - 15%

Carcinom suprarenal - 5%

hiperplazie macronodulară independentă de ACTH; boala suprarenală nodulară pigmentată primară; Sindromul McCune-Albright (împreună < 1%)

Hipercortizolism din alte cauze (numit și sindromul pseudo-Cushing)

Excesul de alcool (caracteristici biochimice și clinice)

Boală depresivă majoră (numai caracteristici biochimice, unele suprapuneri clinice)

Obezitate primară (trăsături biochimice ușoare, unele suprapuneri clinice)

valoarea oricărei caracteristici clinice individuale este scăzută. Mai mult, unele tulburări comune pot fi confundate cu sindromul Cushing deoarece sunt asociate cu modificări ale secreției de cortizol: de exemplu, obezitatea și depresia (vezi Caseta 20.42). Caracteristicile care favorizează sindromul Cushing la un pacient obez sunt vânătăile, miopatia și pielea subțire. Orice suspiciune clinică de exces de cortizol este cel mai bine rezolvată printr-o investigație ulterioară.

Este vital să se excludă cauzele iatrogenice la toți pacienții cu sindrom Cushing, deoarece chiar și glucocorticoizii inhalatori sau topici pot induce sindromul la indivizii susceptibili. Prin urmare, înainte de a începe investigații complexe, trebuie luată o anamneză atentă a medicamentelor.

Unele caracteristici clinice sunt mai frecvente în sindromul ACTH ectopic. În timp ce tumorile hipofizare secretoare de ACTH păstrează o oarecare sensibilitate de feedback negativ la cortizol, aceasta este absentă în tumorile care produc ACTH ectopic, ducând în mod obișnuit la niveluri mai mari atât de ACTH, cât și de cortizol decât cele observate în boala condusă de hipofizar. Nivelurile ridicate de ACTH sunt asociate cu o pigmentare marcată din cauza legării de receptorii melanocortinei 1 de pe melanocite din piele. Nivelurile ridicate de cortizol depășesc și capacitatea 11 Ș-HSD2 de a inactiva cortizolul în rinichi (p. 772), provocând alcaloză hipokaliemică care agravează miopatia și hiperglicemia (prin inhibarea secreției de insulină). Când tumora care secretă ACTH este malignă, atunci debutul este de obicei rapid și poate fi asociat cu cașexie. Din aceste motive, caracteristicile clasice ale sindromului Cushing sunt mai puțin frecvente în sindromul ACTH ectopic; dacă

este prezentă, ei sugerează că o tumoare mai puțin agresivă, cum ar fi un carcinoid bronșic, este responsabilă.

În boala Cushing, tumora pituitară este de obicei un microadenom (< 10 mm în diametru); prin urmare, alte caracteristici ale unui macroadenom hipofizar (hipopituitarism, insuficiență vizuală sau hiperprolactinemie de deconectare, p. 787) sunt rare.

Investigatii

Numărul mare de teste disponibile pentru sindromul Cushing reflectă faptul că fiecare are specificitate și sensibilitate limitată în mod izolat. În consecință, mai multe teste sunt de obicei combinate pentru a stabili diagnosticul. Testarea pentru sindromul Cushing ar trebui evitată în condiții de stres, cum ar fi o boală acută, deoarece aceasta activează axa HPA, provocând rezultate potențial false. Diagnosticul bolii Cushing este un proces în două etape:

pentru a stabili dacă pacientul are sindrom Cushing (Fig. 20.20)

pentru a-i defini cauza (Fig. 20.21).

Unele teste suplimentare sunt utile în toate cazurile de sindrom Cushing, inclusiv electroliții plasmatici, glucoza, hemoglobina glicozilată și măsurarea densității minerale osoase.

Stabilirea prezenței sindromului Cushing Sindromul Cushing este confirmat prin utilizarea a două dintre cele trei teste principale:

incapacitatea de a suprima cortizolul seric cu doze mici de dexametazonă orală

pierderea ritmului circadian normal al cortizolului, cu creșterea inadecvată a cortizolului în ser sau salivar nocturn târziu

creșterea cortizolului fără urină de 24 de ore (vezi

Fig. 20.20).

Dexametazona este utilizată pentru testarea supresiei, deoarece nu are reacție încrucișată în testele radioimuno pentru cortizol. Un test de supresie a dexametazonei peste noapte (ONDST) implică administrarea a 1 mg dexametazonă la 2300 ore și măsurarea cortizolului seric la 09:00 a doua zi. Într-un test de suprimare a dexametazonei cu doze mici (LDDST), cortizolul seric este măsurat după administrarea a 0,5 mg dexametazonă de 4 ori pe zi timp de 48 de ore. Este important ca orice estrogen să fie oprit timp de 6 săptămâni înainte de investigație pentru a permite nivelurilor de globulină care leagă corticosteroizii (CBG) să revină la normal și pentru a evita răspunsurile fals pozitive, deoarece majoritatea testelor de cortizol măsoară cortizolul total, inclusiv cel legat de CBG. Ciclicitatea secreției de cortizol este o caracteristică a tuturor tipurilor de sindrom Cushing și, dacă este foarte variabilă, poate încurca diagnosticul. Utilizarea mai multor mostre de cortizol salivar de-a lungul săptămânilor sau lunilor poate fi de folos în diagnostic, dar un cortizol salivar crescut nu ar trebui luat ca dovadă a diagnosticului. În sindromul Cushing iatrogen, nivelurile de

cortizol sunt scăzute, cu excepția cazului în care pacientul ia un corticosteroid (cum ar fi prednisolonul) care reacționează încrucișat în imunotestele cu cortizolul.

Determinarea cauzei de bază

Odată confirmată prezența sindromului Cushing, măsurarea ACTH plasmatică este cheia stabilirii diagnosticului diferențial. În prezența secreției în exces de cortizol, un ACTH nedetectabil (sub 1,1 pmol/L (5 pg/mL)) indică o cauză suprarenală, în timp ce nivelurile de ACTH mai mari de 3,3 pmol/L (15 pg/mL) sugerează o cauză hipofizară sau ACTH ectopic. ACTH

nivelurile dintre aceste valori reprezintă o „zonă gri" și este necesară o evaluare suplimentară de către un specialist. Testele pentru discriminarea hipofizară de sursele ectopice de ACTH se bazează pe faptul că tumorile hipofizare, dar nu tumorile ectopice, păstrează unele caracteristici ale reglării normale a secreției de ACTH. Astfel, în boala Cushing dependentă de hipofizar, secreția de ACTH este suprimată de dexametazonă în doză mare, iar ACTH este stimulată de hormonul de eliberare a corticotrofinei (CRH). Într-un test de suprimare a dexametazonei cu doze mari (HDDST), cortizolul seric este măsurat înainte și după administrarea a 2 mg dexametazonă de 4 ori pe zi timp de 48 de ore.

Tehnicile de localizare a tumorilor care secretă ACTH sau cortizol sunt enumerate în Figura 20.21. RMN detectează aproximativ 60% din microadenoamele hipofizare care secretă ACTH. Dacă este disponibilă, prelevarea bilaterală a sinusului petrosal inferior (BIPSS) cu măsurarea ACTH este cel mai bun mijloc de confirmare a bolii Cushing, cu excepția cazului în care RMN arată o tumoare mai mare de 6 mm. CT sau RMN detectează majoritatea tumorilor suprarenale; carcinoamele suprarenale sunt de obicei mari (> 5 cm) și au alte trăsături de malignitate (p. 779).

management

Sindromul Cushing sever netratat are o mortalitate de 50% la 5 ani. Majoritatea pacienților sunt tratați chirurgical, dar terapia medicală poate fi administrată în cazuri severe cu câteva săptămâni înainte de operație pentru a îmbunătăți starea clinică. O serie de medicamente sunt utilizate pentru a inhiba biosinteza corticosteroizilor, inclusiv metiraponă și ketoconazol. Doza acestor agenți este cel mai bine titrată în funcție de nivelurile de cortizol seric sau de cortizol fără urină de 24 de ore.

boala Cushing

Chirurgia transsfenoidală efectuată de un chirurg cu experiență cu îndepărtarea selectivă a adenomului este tratamentul de elecție, aproximativ 70% dintre pacienți intrând în remisie imediată. Aproximativ 20% dintre pacienți suferă o recidivă, adesea ani mai târziu, subliniind necesitatea unei urmăriri pe tot parcursul vieții.

Adrenalectomia bilaterală laparoscopică efectuată de un chirurg expert vindecă eficient sindromul Cushing dependent de ACTH, dar la pacienții cu sindrom Cushing dependent de hipofiză, aceasta poate duce la sindromul Nelson, cu un macroadenom hipofizar invaziv și niveluri foarte ridicate de ACTH provocând pigmentare. Riscul sindromului Nelson poate fi redus prin iradierea pituitară.

Tumori suprarenale

Chirurgia suprarenală laparoscopică este tratamentul de elecție pentru adenoamele suprarenale. Chirurgia oferă singura perspectivă de vindecare a carcinoamelor corticosuprarenale, dar, în general, prognosticul este nefavorabil, cu rate mari de recidivă, chiar și la pacienții cu boală localizată la prezentare. Radioterapia pe patul tumoral reduce riscul de recidivă locală, iar terapia sistemică constă din medicamentul adrenolitic mitotan și chimioterapie, dar răspunsurile sunt adesea slabe.

Sindromul ACTH ectopic

Tumorile localizate, cum ar fi carcinoidul bronșic, trebuie îndepărtate chirurgical. La pacienții cu malignitate incurabilă, este important să se reducă severitatea sindromului Cushing folosind terapie medicală (vezi mai sus) sau, dacă este cazul, adrenalectomie bilaterală.

Utilizarea terapeutică a glucocorticoizilor

Proprietățile antiinflamatorii remarcabile ale glucocorticoizilor au condus la utilizarea lor într-o mare varietate de condiții clinice, dar pericolele sunt semnificative. Dozele echivalente de glucocorticoizi utilizați în mod obișnuit sunt enumerate în Caseta 20.43. Preparatele topice (dermice, rectale și inhalabile) pot fi, de asemenea, absorbite în circulația sistemică și, deși acest lucru apare rareori într-un grad suficient pentru a produce caracteristici clinice ale sindromului Cushing, poate duce la suprimarea semnificativă a secreției de ACTH endogen și cortizol. Sindromul Cushing sever poate rezulta dacă există administrarea concomitentă de glucocorticoizi inhalatori și inhibitori ai enzimei hepatice CYP450 3A4, cum ar fi medicamentul antiretroviral ritonavir (p. 407).

Efectele adverse ale glucocorticoizilor

Caracteristicile clinice ale excesului de glucocorticoizi sunt ilustrate în Figura 20.19. Efectele adverse sunt legate de doză, durata terapiei și afecțiunile preexistente care ar putea fi agravate de terapia cu corticosteroizi, cum ar fi diabetul zaharat sau osteoporoza. Osteoporoza este o problemă deosebit de importantă deoarece, pentru o densitate minerală osoasă dată, riscul de fractură este mai mare la pacienții tratați cu glucocorticoizi decât în osteoporoza post-menopauză. Prin urmare, atunci când sunt prescriși glucocorticoizi sistemici și durata anticipată a terapiei cu steroizi este mai mare de 3 luni, trebuie luată în considerare terapia de protecție osoasă, așa cum este detaliat la pagina 1102. Modificările

rapide ale nivelurilor de glucocorticoizi pot duce, de asemenea, la tulburări marcate ale dispoziției, inclusiv depresie, manie și insomnie.

Efectul antiinflamator al glucocorticoizilor poate masca semnele bolii. De exemplu, perforarea unui viscus poate fi mascată și pacientul poate să nu prezinte niciun răspuns febril la o infecție. Deși există dezbateri despre dacă corticosteroizii cresc sau nu riscul de ulcer peptic atunci când sunt utilizați singuri, aceștia acționează sinergic cu AINS, inclusiv aspirina, pentru a crește riscul de reacții adverse gastrointestinale grave. Tuberculoza latentă poate fi reactivată, iar pacienţii trataţi cu corticosteroizi trebuie sfătuiţi să evite contactul cu virusul varicelo-zosterian dacă nu sunt imuni.

Managementul sevrajului de glucocorticoizi

Toate terapia cu glucocorticoizi, chiar dacă este inhalată sau aplicată local, poate suprima axa HPA. În practică, este probabil ca aceasta să ducă la o criză din cauza insuficienței suprarenale la întreruperea tratamentului dacă glucocorticoizii au fost administrați oral sau sistemic mai mult de 3 săptămâni, dacă au fost prescrise cure repetate în anul precedent sau dacă doza este mai mare decât echivalentul a 7,5 mg prednisolon pe zi. În aceste circumstanțe, medicamentul, atunci când nu mai este necesar pentru afecțiunea de bază, trebuie retras lent, într-un ritm dictat de durata tratamentului. Dacă

Doze echivalente aproximative de

|glucocorticoizi

Hidrocortizon: 20 mg

Acetat de cortizon: 25 mg

Prednisolon: 5 mg

Dexametazonă: 0,5 mg

Sfaturi pentru pacienți cu privire la terapia de substituție cu glucocorticoizi

Stresul intercurent

Boală febrilă: doză dublă de hidrocortizon

Chirurgie

Operație minoră: hidrocortizon 100 mg IM cu premedicație

Operație majoră: hidrocortizon 100 mg de 4 ori pe zi timp de 24 de ore, apoi 50 mg IM de 4 ori pe zi până când este gata să luați comprimate

vărsături

Pacienții trebuie să aibă hidrocortizon parenteral dacă nu îl pot lua pe cale orală

Card cu steroizi

Pacientul trebuie să poarte acest lucru în orice moment; ar trebui să ofere informații cu privire la diagnostic, steroizi, doză și medic

Brățară și pachet de urgență

Pacienții ar trebui încurajați să cumpere unul dintre acestea și să-l pună gravat cu diagnosticul, tratamentul curent și un număr de referință pentru o bază de date centrală.

Pacienților li se administrează un pachet de urgență cu hidrocortizon și trebuie instruiți cu privire la autoadministrarea hidrocortizonului 100 mg IM; ar trebui sfătuiți să ia pachetul în vacanțe/excursii în străinătate

Terapia cu glucocorticoizi a fost prelungită, apoi poate dura multe luni pentru ca axa HPA să se recupereze. Toți pacienții trebuie sfătuiți să evite întreruperea bruscă a medicamentului. Aceştia ar trebui să fie eliberați cu un card cu steroizi și/sau să poarte o brățară gravată (caseta 20.44).

Recuperarea axei HPA este ajutată dacă nu există niciun glucocorticoid exogen prezent în timpul creșterii nocturne a secreției de ACTH. Acest lucru se poate realiza prin administrarea de glucocorticoizi dimineața. Administrarea de ACTH pentru a stimula recuperarea suprarenalei nu are nicio valoare, deoarece hipofiza rămâne suprimată.

La pacienții care au primit glucocorticoizi mai mult de câteva săptămâni, este adesea util să se confirme că axa HPA se recuperează în timpul retragerii glucocorticoizilor. Odată ce doza de glucocorticoid este redusă la minim (de exemplu, 4 mg prednisolon sau 0,5 mg dexametazonă pe zi), apoi se măsoară cortizolul plasmatic la 09.00 ore înainte de următoarea doză. Dacă acest lucru este detectabil, atunci efectuați un test de stimulare cu ACTH (vezi Caseta 20.47) pentru a confirma că glucocorticoizii pot fi retrași complet. Chiar și odată ce glucocorticoizii au fost retrași cu succes, terapia de substituție pe termen scurt este adesea recomandată în timpul unei boli intercurente semnificative care apar în lunile următoare, deoarece axa HPA poate să nu poată răspunde pe deplin la stresul sever.

Insuficiență suprarenală

Insuficiența suprarenală rezultă din secreția inadecvată de cortizol și/sau aldosteron. Este potențial fatal și notoriu variabil în prezentarea sa. Prin urmare, este necesar un indice ridicat de suspiciune la pacienții cu oboseală inexplicabilă, hiponatremie sau hipotensiune arterială. Cauzele sunt prezentate în Caseta 20.45. Cel mai frecvent este deficitul de ACTH (insuficiență adrenocorticală secundară), de obicei din cauza retragerii inadecvate a terapiei cronice cu glucocorticoizi sau a unei tumori hipofizare (p. 789).

Cauzele insuficienței corticosuprarenale secundare (T-ACTH)

Întreruperea terapiei supresive cu glucocorticoizi

Boală hipotalamică sau pituitară

Primar (ÎACTH)

boala Addison

Cauze comune

Autoimună

Sporadic

Sindroame poliglandulare (p. 795)

Tuberculoză

HIV/SIDA

Carcinom metastatic

Adrenalectomie bilaterală

Defecte ale enzimelor biosintetice de corticosteroizi

Hiperplazii suprarenale congenitale

Droguri

Metiraponă, ketoconazol, etomidat

Hiperplaziile suprarenale congenitale și boala Addison (insuficiență corticosuprarenală primară) sunt cauze rare.

Evaluare clinică

Caracteristicile clinice ale insuficienței suprarenale sunt prezentate în Caseta 20.46. În boala Addison, deficiența de glucocorticoizi sau mineralocorticoizi poate fi pe primul loc, dar în cele din urmă toți pacienții nu reușesc să secrete ambele clase de corticosteroizi.

Pacienții se pot prezenta cu caracteristici cronice și/sau în șoc circulator acut. Cu o prezentare cronică, simptomele inițiale sunt adesea diagnosticate greșit ca sindrom de oboseală cronică sau depresie. Insuficiența corticosuprarenală trebuie luată în considerare și la pacienții cu hiponatremie, chiar și în absența simptomelor (p. 437).

Caracteristicile unei crize suprarenale acute includ șoc circulator cu hipotensiune arterială severă, hiponatremie, hiperkaliemie și, în unele cazuri, hipoglicemie și hipercalcemie. Pot fi prezente crampe musculare, greață, vărsături, diaree și febră inexplicabilă. Criza este adesea precipitată de boli intercurente, intervenții chirurgicale sau infecții.

Vitiligo apare la 10-20% dintre pacienții cu boala autoimună Addison (p. 734).

Investigatii

Tratamentul nu trebuie amânat pentru a aștepta rezultatele la pacienții cu suspiciune de criză suprarenală acută. Aici, o probă de sânge aleatorie trebuie păstrată pentru măsurarea ulterioară a cortizolului și, dacă starea clinică a pacientului o permite, ar putea fi adecvat să petreceți 30 de minute pentru a efectua un scurt test de stimulare cu ACTH (caseta 20.47) înainte de a administra hidrocortizon. Investigațiile trebuie efectuate înainte de administrarea tratamentului la pacienții care prezintă caracteristici care sugerează insuficiență suprarenală cronică.

Evaluarea glucocorticoizilor

Cortizolul plasmatic aleatoriu este de obicei scăzut la pacienții cu insuficiență suprarenală, dar poate fi în limitele de referință

Diagnosticul insuficienței suprarenale primare sau secundare

Evaluarea axei HPA la pacienții care iau terapie supresoare cu glucocorticoizi

Se bazează pe atrofia suprarenală dependentă de ACTH în insuficiența suprarenală secundară, deci este posibil să nu detecteze deficiența acută de ACTH (de exemplu, în apoplexia hipofizară, p. 789)

Doza

250 pg ACTH1-24 (Synacthen) prin injecție IM în orice moment al zilei

Probe de sânge

0 și 30 de minute pentru cortizolul plasmatic

0 minute, de asemenea, pentru ACTH (pe gheață) dacă se ia în considerare boala Addison (pacient nu se știe că are boală pituitară sau că ia glucocorticoizi exogeni)

Rezultate

Subiecți normali: cortizol plasmatic > 500 nmol/L (~18 pg/dL)* fie la momentul inițial, fie la 30 de minute

Modificarea incrementală a cortizolului nu este un criteriu

*Concentrația exactă de cortizol depinde de testul de cortizol utilizat.

interval, dar nepotrivit de scăzut, pentru un pacient grav bolnav. Prin urmare, măsurarea aleatorie a cortizolului plasmatic nu poate fi utilizată pentru a confirma sau infirma

diagnosticul, cu excepția cazului în care valoarea este peste 500 nmol/L (> 18 pg/dL), ceea ce exclude efectiv insuficiența suprarenală.

Mai util este testul scurt de stimulare cu ACTH (numit și tetracosactrin sau test scurt Synacthen) descris în Caseta 20.47. Nivelurile de cortizol nu reușesc să crească ca răspuns la ACTH exogen la pacienții cu insuficiență suprarenală primară sau secundară. Acestea pot fi distinse prin măsurarea ACTH (care este scăzută în deficit de ACTH și ridicat în boala Addison).

Evaluarea mineralocorticoizilor

Secreția de mineralocorticoizi la pacienții cu suspiciune de boală Addison nu poate fi evaluată în mod adecvat prin măsurători electrolitice, deoarece hiponatremia apare atât în deficiența de aldosteron, cât și de cortizol (vezi Caseta 20.46 și p. 437). Hiperkaliemia este frecventă, dar nu universală, în deficiența de aldosteron. Renina plasmatică și aldosteronul trebuie măsurate în decubit dorsal. În deficiența de mineralocorticoizi, activitatea reninei plasmatice este ridicată, aldosteronul plasmatic fiind fie scăzut, fie în partea inferioară a intervalului de referință.

Evaluarea androgenilor suprarenalieni

Acest lucru nu este necesar la bărbați, deoarece testosteronul din testicule este principalul androgen. La femei, dehidroepiandrosteronul (DHEA) și androstendiona pot fi măsurate într-un eșantion de sânge aleatoriu, deși nivelurile sunt cele mai ridicate dimineața.

Alte teste pentru a stabili cauza

Pacienții cu insuficiență adrenocorticală secundară inexplicabilă trebuie investigați așa cum este descris la pagina 786. La pacienții cu ACTH crescută, sunt necesare teste suplimentare pentru a stabili cauza bolii Addison. Autoanticorpii suprarenalii sunt frecvent pozitivi in insuficienta suprarenala autoimuna. Dacă testele de anticorpi sunt negative, este indicată imagistica glandelor suprarenale cu CT sau RMN. Tuberculoza determină calcificarea suprarenalei, vizibilă la radiografie simplă sau la ecografie. Un test HIV trebuie efectuat dacă sunt prezenți factori de risc pentru infecție (p. 391). Metastazele suprarenale sunt o cauză rară a insuficienței suprarenale. Pacienții cu dovezi de insuficiență suprarenală autoimună trebuie să fie testați pentru alte boli autoimune specifice organelor, cum ar fi boala tiroidiană, anemia pernicioasă și diabetul de tip 1.

management

Pacienții cu insuficiență corticosuprarenală au întotdeauna nevoie de terapie de substituție cu glucocorticoizi și, de obicei, dar

Managementul crizei suprarenale

Scăderea corectă a volumului

Soluție salină IV după cum este necesar pentru a normaliza tensiunea arterială și pulsul

În hiponatremie severă (< 125 mmol/L) evitați creșterile de Na plasmatic > 10 mmol/L/zi pentru a preveni demielinizarea pontină (p. 437)

Fludrocortizonul nu este necesar în timpul fazei acute a tratamentului

Înlocuiți glucocorticoizii

succinat de hidrocortizon IV 100 mg stat și 100 mg

ori pe zi pentru primele 12-24 de ore

Continuați hidrocortizonul parenteral (50-100 mg IM de 4 ori pe zi) până când pacientul este suficient de bine pentru o terapie orală de încredere

Corectați alte anomalii metabolice

Hipoglicemie acută: IV glucoză 10%.

Hiperkaliemie: ar trebui să răspundă la înlocuirea volumului, dar ocazional necesită o terapie specifică (vezi Caseta 16.17, p. 443)

Identificați și tratați cauza de bază

Luați în considerare un precipitant acut, cum ar fi infecția

Luați în considerare patologia suprarenală sau pituitară (vezi Caseta 20.45)

nu întotdeauna, terapia cu mineralocorticoizi. Există unele dovezi că înlocuirea androgenilor suprarenale poate fi benefică și la femei. Alte tratamente depind de cauza de bază. Managementul de urgență al crizei suprarenale este descris în Caseta 20.48.

Înlocuirea glucocorticoizilor

Terapia de substituție suprarenală constă în hidrocortizon oral (cortizol) 15-20 mg pe zi, în doze divizate, de obicei 10 mg la trezire și 5 mg la aproximativ 1500 ore. Acestea sunt doze de înlocuire fiziologice care nu ar trebui să provoace efecte secundare cushingoide. Poate fi necesar ca doza să fie ajustată pentru fiecare pacient, dar acest lucru este subiectiv. Creșterea excesivă în greutate indică de obicei supraînlocuire, în timp ce letargia persistentă sau hiperpigmentarea se pot datora unei doze inadecvate sau lipsei de absorbție. Măsurarea nivelurilor de cortizol plasmatic nu este de obicei utilă. Sfaturi pentru pacienții dependenți de substituție cu glucocorticoizi sunt date în Caseta 20.44.

înlocuirea mineralocorticoizilor

Fludrocortizonul (9a-fluoro-hidrocortizon) se administrează în doza uzuală de 0,05-0,15 mg pe zi, iar adecvarea înlocuirii poate fi evaluată prin măsurarea tensiunii arteriale, a electroliților plasmatici și a reninei plasmatice.

Înlocuirea androgenilor

Înlocuirea androgenului cu DHEA (50 mg/zi) se administrează ocazional femeilor cu insuficiență suprarenală primară care prezintă simptome de libido redus și oboseală, dar dovezile în sprijinul acestui lucru nu sunt solide și tratamentul poate fi asociat cu efecte secundare, cum ar fi acneea și hirsutismul.

Masa suprarenală accidentală

Nu este neobișnuit ca o masă în glanda suprarenală să fie identificată pe o scanare CT sau RMN a abdomenului care a fost efectuată pentru o altă indicație. Astfel de

Insuficiență adrenocorticală: adesea insidioasă și greu de observat.

Terapia cu glucocorticoizi: mai ales periculoasă la persoanele în vârstă, care sunt deja relativ imunocompromise și susceptibile la osteoporoză, diabet, hipertensiune arterială și alte complicații.

Terapia „fiziologică” de substituție cu glucocorticoizi: risc crescut de criză suprarenală deoarece complianța poate fi slabă și există o incidență mai mare a bolilor intercurente. Educația pacienților și a îngrijitorilor, cu consolidarea regulată a principiilor descrise în Caseta 20.44, este crucială.

leziunile sunt cunoscute sub denumirea de „incidentaloame” suprarenale. Sunt prezente la până la 10% dintre adulți, iar prevalența crește odată cu vârsta.

Optzeci și cinci la sută din incidentaloamele suprarenale sunt adenoame suprarenale nefuncționale. Restul include tumori funcționale ale cortexului suprarenal (secretor de cortizol, aldosteron sau androgeni), feocromocitoame, carcinoame primare și secundare, hamartoame și alte tulburări rare, inclusiv infiltrații granulomatoase.

Evaluare și investigații clinice

Există două întrebări cheie care trebuie rezolvate: leziunea secretă hormoni și este benignă sau malignă?

Pacienții cu incidentalom suprarenal sunt de obicei asimptomatici. Cu toate acestea, trebuie căutate semnele și simptomele clinice ale excesului de glucocorticoizi (p. 772), mineralocorticoizi (vezi mai jos), catecolamine (p. 781) și, la femei, androgeni (p. 763). Investigațiile ar trebui să includă un test de supresie cu dexametazonă, metanefrine urine

sau plasmatice și, la femeile virilizate, măsurarea testosteronului seric, DHEA și androstenedionă. Pacienții cu hipertensiune arterială trebuie investigați pentru excesul de mineralocorticoizi, așa cum este descris mai jos.

CT și RMN sunt la fel de eficiente în evaluarea potențialului malign al unei mase suprarenale, folosind următorii parametri:

Dimensiune. Cu cât leziunea este mai mare, cu atât potențialul malign este mai mare. Aproximativ 90% din carcinoamele corticosuprarenale au un diametru de peste 4 cm, dar specificitatea este slabă, deoarece doar aproximativ 25% dintre astfel de leziuni sunt maligne.

Configurare. Leziunile omogene și netede sunt mai susceptibile de a fi benigne. Prezența leziunilor metastatice în altă parte crește riscul de malignitate, dar până la două treimi din incidentaloamele suprarenale la pacienții cu cancer sunt benigne.

Prezența lipidelor. Adenoamele sunt de obicei bogate în lipide, ceea ce duce la o atenuare de sub 10 unități Hounsfield (HU) pe un CT neamplificat și la pierderea semnalului la RMN cu schimbare chimică.

Îmbunătățire. Leziunile benigne demonstrează eliminarea rapidă a contrastului, în timp ce leziunile maligne tind să păstreze contrastul.

Histologia dintr-o probă obținută prin biopsie ghidată de CT este rar indicată și nu este utilă pentru a distinge un adenom suprarenal de un carcinom suprarenal. Biopsia este

ocazional util în confirmarea metastazelor suprarenale din alte tipuri de cancer, dar ar trebui evitată dacă se suspectează fie feocromocitomul, fie cancerul suprarenal primar, pentru a evita precipitarea unei crize hipertensive sau, respectiv, însămânțarea celulelor tumorale.

management

Leziunile funcționale și tumorile cu diametrul mai mare de 4 cm trebuie luate în considerare pentru îndepărtarea prin chirurgie suprarenală. La pacienții cu leziuni benigne din punct de vedere radiologic, nefuncționale, cu diametrul mai mic de 4 cm, intervenția chirurgicală este necesară numai dacă imagistica în serie sugerează creșterea tumorii. Managementul optim al pacienților cu secreție de cortizol de grad scăzut, așa cum a demonstrat testul de supresie cu dexametazonă, rămâne de stabilit.

Hiperaldosteronism primar

Estimările prevalenței hiperaldosteronismului primar variază în funcție de testele de screening utilizate, dar poate apărea la până la 10% dintre persoanele cu hipertensiune arterială. Indicațiile de testare a excesului de mineralocorticoizi la pacienții hipertensivi includ hipopotasemie (inclusiv hipopotasemie indusă de diuretice tiazidice), control slab al

tensiunii arteriale cu terapia convențională, antecedente familiale de hipertensiune arterială cu debut precoce sau prezentare la o vârstă fragedă.

Cauzele activării excesive a receptorilor mineralocorticoizi sunt prezentate în Caseta 20.50. Este important să se diferențieze hiperaldosteronismul primar, cauzat de o anomalie intrinsecă a glandelor suprarenale care are ca rezultat excesul de aldosteron, de hiperaldosteronismul secundar, care este, de obicei, o consecință a activității sporite a reninei ca răspuns la perfuzia renală inadecvată și hipotensiune arterială. Majoritatea persoanelor cu hiperaldosteronism primar au hiperplazie suprarenală bilaterală (hiperaldosteronism idiopatic), în timp ce doar o minoritate prezintă un adenom producator de aldosteron (APA; sindromul Conn). Hiperaldosteronismul suprimabil cu glucocorticoizi este o afecțiune autozomal dominantă rară în

Cu renină crescută și aldosteron ridicat (hiperaldosteronism secundar)

Perfuzie renală inadecvată (terapie diuretică, insuficiență cardiacă, insuficiență hepatică, sindrom nefrotic, stenoză a arterei renale)

Tumora renală secretoare de renină (foarte rare)

Cu renină scăzută și aldosteron ridicat (hiperaldosteronism primar)

Adenom suprarenal care secretă aldosteron (sindromul Conn)

Hiperplazia suprarenală bilaterală idiopatică

Hiperaldosteronism supresibil de glucocorticoizi (rar)

Cu renină scăzută și aldosteron scăzut (activarea nedependentă de aldosteron a căii mineralocorticoizilor)

Sindromul ACTH ectopic

Utilizarea greșită a lemnului dulce (inhibarea 11 |3-HSD2)

sindromul Liddle

Tumora suprarenală secretoare de 11-deoxicorticosteron

Forme rare de hiperplazie suprarenală congenitală și deficiență de 11 |3-HSD2, care aldosteronul este secretat „ectopic” din fasciculata/reticulară suprarenală ca răspuns la ACTH. Rareori, calea receptorilor mineralocorticoizi în nefronul distal este activată, chiar dacă concentrațiile de aldosteron sunt scăzute.

Caracteristici clinice

Persoanele cu hiperaldosteronism primar sunt de obicei asimptomatice, dar pot avea caracteristici de retenție de sodiu sau pierdere de potasiu. Retenția de sodiu poate provoca edem, în timp ce hipokaliemia poate provoca slăbiciune musculară (sau chiar paralizie, în

special în chineză), poliurie (secundară leziunii tubulare renale, care produce diabet insipid nefrogen) și ocazional tetanie (din cauza alcalozei metabolice asociate și a calciului ionizat scăzut). Tensiunea arterială este crescută, dar hipertensiunea în fază accelerată este rară.

Investigatii

Biochimic

Testele de sânge de rutină pot arăta o alcaloză hipokaliemică. Sodiul se află de obicei la capătul superior al intervalului de referință în hiperaldosteronismul primar, dar este în mod caracteristic scăzut în hiperaldosteronismul secundar (deoarece volumul plasmatic scăzut stimulează eliberarea hormonului antidiuretic (ADH), iar nivelurile ridicate de angiotensină II stimulează setea). Măsurătorile cheie sunt renina plasmatică și aldosteronul (vezi Caseta 20.50), iar în multe centre, raportul aldosteron:renină (ARR) este folosit ca test de screening pentru hiperaldosteronismul primar la pacienții hipertensivi. Aproape toate medicamentele antihipertensive interferează cu acest raport (blocantele Ş inhibă în timp ce diureticele tiazidice stimulează secreția de renină). Astfel, persoanele cu un ARR crescut necesită teste suplimentare după oprirea medicamentelor antihipertensive timp de cel puțin 2 săptămâni. Dacă este necesar, agenții antihipertensivi care au efecte minime asupra sistemului renină-angiotensină, cum ar fi antagoniștii de calciu și blocanții a-, pot fi înlocuiți. Suplimentarea orală cu potasiu poate fi, de asemenea, necesară, deoarece hipokaliemia în sine suprimă activitatea reninei. Dacă, la repetarea testelor, renina plasmatică este scăzută și concentrațiile de aldosteron sunt crescute, atunci investigațiile ulterioare sub supraveghere de specialitate pot include teste de supresie (încărcare cu sodiu) și/sau teste de stimulare (administrare de captopril sau furosemid) pentru a diferenția secreția de aldosteron dependentă de angiotensină II în hiperplazia idiopatică de secreția autonomă de aldosteron tipică unui APA.

Imagistica și localizare

Imagistica cu CT sau RMN va identifica majoritatea APA (Fig. 20.22), dar este important să se recunoască riscul de fals-pozitive (adenoamele suprarenale nefuncționale sunt frecvente) și fals-negative (imagistica poate avea o rezoluție insuficientă pentru a identifica adenoamele cu diametrul mai mic de 0,5 cm). Dacă imagistica este neconcludentă și există intenția de a continua cu intervenția chirurgicală pe baza unor dovezi biochimice puternice ale unui APA, atunci este necesară cateterizarea venei suprarenale cu măsurarea aldosteronului (și a cortizolului pentru a confirma poziționarea cateterelor). În unele centre, acest lucru se realizează chiar și în prezența unui „adenom" unilateral, pentru a evita îndepărtarea accidentală a unui adenom nefuncțional, contralateral cu cauza inaparentă a excesului de aldosteron.

Fig. 20.22 Adenom producator de aldosteron care cauzeaza sindromul Conn. [A] Scanarea CT a adenomului suprarenal stâng (săgeată). [B] Tumora este „galben canar" din cauza acumulării intracelulare de lipide.

management

Antagoniştii receptorilor mineralocorticoizi (spironolactonă şi eplerenonă) sunt valoroşi atât în tratarea hipokaliemiei, cât şi a hipertensiunii arteriale în toate formele de exces de mineralocorticoizi. Până la 20% dintre bărbaţi dezvoltă ginecomastie pe spironolactonă. Amilorida (10-40 mg/zi), care blochează canalul epitelial de sodiu reglat de aldosteron, este o alternativă.

La pacienţii cu APA, terapia medicală este de obicei administrată timp de câteva săptămâni pentru a normaliza echilibrul electrolitic al întregului corp înainte de adrenalectomia unilaterală. Chirurgia laparoscopică vindecă anomalia biochimică dar, în funcţie de durata preoperatorie, hipertensiunea arterială rămâne în până la 70% din cazuri, probabil din cauza leziunilor ireversibile ale microcirculaţiei sistemice.

Feocromocitom şi paragangliom

Acestea sunt tumori neuro-endocrine rare care pot secreta catecolamine (adrenalina/epinefrina, noradrenalina/noradrenalina). Aproximativ 80% dintre aceste tumori apar în medula suprarenală (feocromocitoame), în timp ce 20% apar în altă parte a corpului în ganglionii simpatici (paraganglioame). Majoritatea sunt benigne, dar aproximativ 15% prezintă caracteristici maligne. Aproximativ 30% sunt asociate cu tulburări ereditare, inclusiv neurofibromatoza (p. 1215), sindromul von Hippel-Lindau

(p. 1216) şi MEN 2 (p. 795). Paraganglioamele sunt asociate în special cu mutaţii ale genelor succinat dehidrogenazei B, C şi D.

Caracteristici clinice

Acestea depind de tiparul de secreţie de catecolamine şi sunt enumerate în Caseta 20.51.

Unii pacienţi prezintă hipertensiune arterială, deşi s-a estimat că feocromocitomul reprezintă mai puţin de 0,1% din cazurile de hipertensiune arterială. Prezentarea poate fi cu o complicaţie a hipertensiunii arteriale, cum ar fi accident vascular cerebral, infarct miocardic, insuficienţă ventriculară stângă, retinopatie hipertensivă sau hipertensiune în fază accelerată. Paradoxul aparent al hipotensiunii posturale între episoade este explicat prin „natriureza de presiune" în timpul episoadelor hipertensive, astfel încât volumul intravascular este redus. Pot exista şi caracteristici ale sindroamelor familiale asociate cu feocromocitom. Paraganglioamele sunt adesea nefuncţionale.

Investigatii

Secreția excesivă de catecolamine poate fi confirmată prin măsurarea metaboliților în plasmă și/sau urină (metanefrine și normetanefrine). Există o rată mare de „fals pozitive”, deoarece concentrațiile înșelătoare de metanefrină pot fi observate la pacienții stresați (în timpul unei boli acute, după exerciții fizice intense sau dureri severe) și după ingerarea unor medicamente, cum ar fi antidepresivele triciclice. Din acest motiv, de obicei, trebuie solicitată o probă repetată dacă se găsesc niveluri crescute, deși, de regulă, cu cât concentrația de metanefrine este mai mare, cu atât mai probabil este diagnosticul de feocromocitom/paragangliom. Cromogranina A serica este adesea crescuta si poate fi un marker tumoral util la pacientii cu tumori nesecretorii si/sau boala metastatica. Testarea genetică ar trebui luată în considerare la persoanele cu alte caracteristici ale unui sindrom genetic, cu antecedente familiale de feocromocitom/paragangliom și la cei care se prezintă sub vârsta de 50 de ani.

Localizare

Feocromocitoamele sunt de obicei identificate prin CT abdominal sau RMN (Fig. 20.23). Localizarea paraganglioamelor poate fi mai dificilă. Scintigrafia folosind meta-iodobenzil guanidina (MIBG) poate fi utilă, în special dacă este combinată cu CT. PET-ul 18F-deoxiglucoză este util în special pentru detectarea bolii maligne și pentru confirmarea unei anomalii imagistice ca paragangliom la un individ cu risc subiacent din cauza mutației genetice.

management

Terapia medicală este necesară pentru a pregăti pacientul pentru intervenție chirurgicală, de preferință pentru minim 6 săptămâni pentru a permite restabilirea volumului plasmatic normal. Cel mai util medicament in fata catecolaminelor cu circulatie foarte mare este a-blocantul fenoxibenzamina (10-20 mg oral de 3-4 ori pe zi) deoarece este un antagonist necompetitiv, spre deosebire de prazosin sau doxazosin. Dacă a-blocarea produce o tahicardie marcată, atunci se poate adăuga un P-blocant, cum ar fi propranololul. În niciun caz, un P-blocant nu trebuie administrat înaintea unui a-blocant, deoarece acest lucru poate provoca o creștere paradoxală a tensiunii arteriale din cauza vasoconstricției a mediate fără opoziție.

În timpul intervenției chirurgicale, nitroprusiatul de sodiu și fentolamina cu acțiune scurtă sunt utile în controlul episoadelor hipertensive, care pot rezulta din inducerea anestezice sau mobilizarea tumorii. Hipotensiunea arterială postoperatorie poate apărea și necesită

extinderea volumului și, foarte ocazional, perfuzie cu noradrenalina (norepinefrină), dar este mai puțin frecventă dacă pacientul a fost pregătit cu fenoxibenzamină.

Tumorile metastatice se pot comporta într-un mod agresiv sau foarte indolent. Opțiunile de management includ intervenția chirurgicală de debulking, terapia cu radionuclizi cu 131I-MIBG, chimioterapia și (chimio)embolizarea metastazelor hepatice; unii pot răspunde la tirozin kinaza și inhibitorii angiogenezei.

Hiperplazia suprarenală congenitală

Fiziopatologia și caracteristicile clinice

Defectele moștenite ale enzimelor căii de biosinteză a cortizolului (vezi Fig. 20.18, p. 772) au ca rezultat insuficiența hormonilor în aval de bloc, cu feedback negativ afectat și secreție crescută de ACTH. ACTH stimulează apoi producția de steroizi în amonte de blocul enzimatic. Aceasta produce hiperplazie suprarenală și o combinație de caracteristici clinice care depind de severitatea și locul defectului de biosinteză. Toate aceste anomalii enzimatice sunt moștenite ca trăsături autosomale recesive.

Cel mai frecvent defect enzimatic este deficitul de 21-hidroxilază. Acest lucru are ca rezultat deteriorarea sintezei cortizolului și aldosteronului și acumularea de 17OH-progesteron, care este apoi deviat pentru a forma androgeni suprarenale. În aproximativ o treime din cazuri, acest defect este sever și se prezintă în copilărie cu caracteristici de deficit de glucocorticoizi și mineralocorticoizi (vezi Caseta 20.46, p. 778) și exces de androgeni, cum ar fi organele genitale ambigue la fete. În celelalte două treimi, secreția de mineralocorticoizi este adecvată, dar pot exista caracteristici ale insuficienței de cortizol și/sau ACTH și exces de androgeni, inclusiv pseudo-pubertatea precoce, care se distinge de pubertatea precoce „adevărată” prin gonadotrofine scăzute. Uneori, cele mai ușoare defecte enzimatice nu sunt evidente până la viața adultă, când femelele pot prezenta amenoree și/sau hirsutism (p. 763). Aceasta se numește hiperplazie suprarenală congenitală „non-clasică” sau „cu debut tardiv”.

Defectele tuturor celorlalte enzime din Figura 20.18 (p. 772) sunt rare. Atât deficitul de 17-hidroxilază, cât și de 11 P-hidroxilază poate produce hipertensiune arterială datorită producției în exces de 11-deoxicorticosteron, care are activitate mineralocorticoidă.

Investigatii

Nivelurile circulante de 17OH-progesteron sunt crescute în cazul deficitului de 21-hidroxilază, dar acest lucru poate fi demonstrat numai după administrarea de ACTH în cazurile cu debut tardiv. Pentru a evita crizele de pierdere de sare în copilărie, 17OH-progesteronul poate fi măsurat în mod obișnuit în probe de sânge înțepate de călcâi prelevate de la toți sugarii în prima săptămână de viață. Altfel, evaluarea este așa cum este descrisă pentru insuficiența suprarenală la pagina 778.

La frații copiilor afectați, diagnosticul genetic prenatal se poate face prin amniocenteză sau prelevare de vilozități coriale. Acest lucru permite prevenirea virilizării fetușilor de sex feminin afectați prin administrarea mamei de dexametazonă pentru a suprima nivelul ACTH.

management

Scopul este de a înlocui corticosteroizii deficitari și de a suprima producția de androgeni suprarenale determinată de ACTH. Este necesar un echilibru atent între suprimarea adecvată a excesului de androgeni suprarenalii și înlocuirea excesivă a glucocorticoizilor care rezultă în caracteristicile sindromului Cushing. La copii, viteza de creștere este o măsurătoare importantă, deoarece înlocuirea sub sau supraînlocuirea cu glucocorticoizi suprimă creșterea. La adulți, nu există un regim de înlocuire a suprarenalelor agreat în mod uniform, iar caracteristicile clinice (ciclul menstrual, hirsutism, creșterea în greutate, tensiunea arterială) și profilurile biochimice (renina plasmatică, 17OH-progesteron și nivelurile de testosteron) oferă un ghid.

Este posibil ca femeile cu deficit de 21-hidroxilază cu debut tardiv să nu necesite înlocuirea corticosteroizilor. Dacă hirsutismul este principala problemă, terapia anti-androgenă poate fi la fel de eficientă (p. 764).

PANCREASUL ENDOCRIN ȘI tractul gastrointestinal

O serie de hormoni sunt secretați de celulele distribuite în tractul gastrointestinal și pancreas. Anatomia si fiziologia functionala sunt

20.52 Clasificarea bolilor endocrine ale pancreasului și tractului gastrointestinal

descrise în Capitolele 21 și 22. Bolile asociate cu anomalii ale acestor hormoni sunt enumerate în Caseta 20.52. Cele mai multe sunt rare, cu excepția diabetului zaharat (cap. 21).

Probleme prezentând în boala pancreasului endocrin

Hipoglicemie spontană

Hipoglicemia apare cel mai frecvent ca efect secundar al tratamentului cu insulină sau sulfonilureea la persoanele cu diabet zaharat. La persoanele nediabetice, hipoglicemia simptomatică este rară, dar nu este

Pancreasul endocrin și tractul gastro-intestinal

mai puțin frecventă, detectarea concentrațiilor de glucoză din sângele venos sub 3,0 mmol/L la pacienții asimptomatici. Din acest motiv și pentru că simptomele hipoglicemiei sunt nespecifice, o tulburare de hipoglicemie trebuie diagnosticată numai dacă sunt îndeplinite toate cele trei condiții ale triadei Whipple (Fig. 20.24). Nu există o concentrație

specifică de glucoză din sânge la care se poate spune că apare hipoglicemie spontană, deși cu cât concentrația de glucoză din sânge este mai mică, cu atât este mai probabil ca aceasta să aibă semnificație patologică.

Evaluare clinică

Caracteristicile clinice ale hipoglicemiei sunt descrise în secțiunea despre hipoglicemia indusă de insulină la pagina 814. Persoanele cu hipoglicemie cronică spontană au adesea răspunsuri autonome atenuate și „necunoaștere a hipoglicemiei” și pot prezenta o mare varietate de caracteristici ale neuroglicopeniei, inclusiv comportament ciudat și convulsii. Simptomele sunt de obicei episodice și ameliorate prin consumul de carbohidrați. Simptomele care apar în timpul postului (cum ar fi înainte de micul dejun) sau după exerciții fizice sunt mult mai probabil să fie reprezentative pentru hipoglicemia patologică decât cele care apar după masă (simptome postprandiale sau „reactive”). Hipoglicemia trebuie luată în considerare la toți pacienții în comat, chiar dacă există o cauză aparent evidentă, cum ar fi accidentul vascular cerebral hemiplegic sau intoxicația cu alcool.

Investigatii

Pacientul are o tulburare de hipoglicemie?

Pacienții care prezintă acut confuzie, comă sau convulsii trebuie testați pentru hipoglicemie la pat cu o probă de sânge capilar și un metru automat. Deși acest lucru este suficient pentru a exclude hipoglicemia, contoarele de glucoză din sânge sunt relativ inexacte în intervalul hipoglicemic și diagnosticul trebuie întotdeauna confirmat printr-o măsurătoare de glucoză în laborator. În același timp, trebuie luată o probă pentru măsurarea ulterioară, dacă este necesar, a nivelurilor de alcool, insulină, peptida C, cortizol și sulfoniluree. Prelevarea acestor probe în timpul unei prezentări acute

previne testele dinamice inutile ulterioare și are importanță medico-legală în cazurile în care se suspectează otrăvirea.

Pacienții care merg la ambulatoriu cu simptome episodice sugestive de hipoglicemie prezintă o problemă mai provocatoare. Principalul test de diagnostic este postul prelungit (72 de ore). Dacă simptomele de hipoglicemie apar în timpul postului, atunci trebuie luate probe de sânge pentru a confirma hipoglicemia și pentru măsurarea ulterioară a insulinei și a peptidei C. Hipoglicemia este apoi corectată cu glucoză orală sau intravenoasă și triada lui Whipple este completată prin confirmarea rezoluției simptomelor. Absența dovezilor clinice și biochimice de hipoglicemie în timpul unui post prelungit exclude efectiv diagnosticul unei tulburări hipoglicemice.

Care este cauza hipoglicemiei?

În situația acută, diagnosticul de bază este adesea evident. La persoanele nediabetice, excesul de alcool este cea mai frecventă cauză a hipoglicemiei în Marea Britanie, dar pot fi

implicate și alte medicamente - de exemplu, salicilații, chinina și pentamidina. Hipoglicemia este una dintre multele tulburări metabolice care apar la pacienții cu insuficiență hepatică, insuficiență renală, sepsis sau malarie.

Hipoglicemia în absența insulinei sau a oricărui factor asemănător insulinei din sânge indică gluconeogeneză afectată și/sau disponibilitatea glucozei din glicogen în ficat. Hipoglicemia asociată cu insulină ridicată și concentrații scăzute de peptide C indică administrarea de insulină exogenă, fie în mod fictic, fie în mod criminal. Adulții cu concentrații mari de insulină și peptide C în timpul unui episod de hipoglicemie sunt cel mai probabil să aibă un insulinom, dar ar trebui luată în considerare și ingestia de sulfoniluree (în special la persoanele cu acces la astfel de medicamente, cum ar fi profesioniștii din domeniul sănătății sau membrii familiei unei persoane cu diabet de tip 2). P-hidroxibutiratul plasmatic suprimat ajută la confirmarea secreției inadecvate de insulină în timpul postului. De obicei, insulinoamele din pancreas sunt mici (< 5 mm diametru) dar pot fi identificate prin CT, RMN sau ecografie (endoscopică sau laparoscopică). Imagistica ar trebui să includă ficatul, deoarece aproximativ 10% din insulinoame sunt maligne. Rareori, tumorile mari non-pancreatice, cum ar fi sarcoamele, pot cauza hipoglicemie recurentă datorită capacității lor de a produce un exces de factor de creștere asemănător pro-insulinei-2 (pro-IGF-2).

management

Tratamentul hipoglicemiei acute trebuie inițiat de îndată ce au fost prelevate probe de sânge de laborator și nu trebuie amânat până la obținerea unei confirmări oficiale de laborator. Dextroza intravenoasă (5% sau 10%) este eficientă pe termen scurt la pacientul obtuziat și trebuie urmată la recuperare cu carbohidrați nerafinați oral (amidon). Poate fi necesară perfuzia continuă cu dextroză, în special în intoxicarea cu sulfoniluree. Glucagonul intramuscular (1 mg) stimulează eliberarea hepatică de glucoză, dar este ineficient la pacienții cu rezerve de glicogen epuizate, cum ar fi excesul de alcool sau bolile hepatice.

Hipoglicemia cronică recurentă în tumorile secretoare de insulină poate fi tratată prin consumul regulat de carbohidrați orali combinat cu agenți care inhibă insulina.

20.53 Hipoglicemie spontană la bătrânețe

• Prezentare: se poate prezenta cu anomalii neurologice focale. Glicemia trebuie verificată la toți pacienții cu simptome și semne neurologice acute, în special accident vascular cerebral, deoarece acestea se vor inversa odată cu tratamentul precoce al hipoglicemiei.

secreție (diazoxid sau analogi ai somatostatinei). Insulinoamele sunt rezecate atunci când sunt benigne, cu condiția ca individul să fie suficient de apt pentru a fi supus unei intervenții chirurgicale. Insulinoamele maligne metastatice sunt incurabile și sunt gestionate în același mod ca și alte tumori neuro-endocrine metastatice (vezi mai jos).

Tumori neuro-endocrine gastroenteropancreatice

Tumorile neuro-endocrine (NET) sunt un grup eterogen derivat din celulele neuro-endocrine din multe organe, inclusiv tractul gastrointestinal, plămâni, suprarenale (feocromocitom, p. 781) și tiroida (carcinom medular, p. 755). Majoritatea NET apar sporadic, dar o proporție sunt asociate cu sindroame canceroase genetice, cum ar fi MEN 1, MEN 2 și neurofibromatoza de tip 1 (p. 795 și 1215). NET-urile pot secreta hormoni în circulație.

NET gastroenteropancreatice apar în organe care sunt derivate embriologic din tractul gastrointestinal. Cel mai frecvent, ele apar în intestinul subțire, dar pot apărea și în altă parte a intestinului, pancreasului, timusului și bronhiilor. Termenul „carcinoid" este adesea folosit atunci când se referă la NET gastroenteropancreatice non-pancreatice, deoarece, atunci când a fost descris inițial, se credea că se comportă într-un mod indolent în comparație cu cancerele convenționale. Acum este recunoscut că există un spectru larg de potențial malign pentru toate NET; unele sunt benigne (majoritatea insulinoamelor și tumorilor carcinoide apendiceale), în timp ce altele au o evoluție clinică agresivă cu metastaze larg răspândite (carcinom pulmonar cu celule mici). Majoritatea NET gastroenteropancreatice se comportă într-o manieră intermediară, cu o creștere relativ lentă, dar cu o tendință de a invada și metastaza organele îndepărtate, în special ficatul.

Caracteristici clinice

Pacienții cu TNE gastroenteropancreatice au adesea un istoric de durere abdominală cu mulți ani înainte de diagnostic și prezintă de obicei efecte de masă locale, cum ar fi obstrucția intestinului subțire, apendicita și durerea din metastaze hepatice. Carcinoizii timici și bronșici prezintă ocazional sindromul ACTH ectopic (p. 774). NET pancreatice pot provoca, de asemenea, exces de hormoni (Caseta 20.54), dar majoritatea sunt nefuncționale. „Sindromul carcinoid" clasic (caseta 20.55) apare atunci când hormonii vasoactivi ajung în circulația sistemică. În cazul carcinoizilor gastrointestinali, aceasta înseamnă invariabil că tumora a metastazat la ficat sau există depozite peritoneale, care permit hormonilor secretați să aibă acces la circulația sistemică; hormonii secretați de tumora primară în vena portă sunt metabolizați și inactivați în ficat.

20.54 Tumori neuro-endocrine pancreatice

Caracteristicile clinice ale sindromului carcinoid

Înroșirea feței episodice, respirația șuierătoare și diaree

Telangiectazii faciale

Afectarea cardiacă (regurgitație tricuspidiană, stenoză pulmonară, plăci endocardice ventriculare drepte) care duce la insuficiență cardiacă o persoană a consumat anumite alimente, cum ar fi avocado și ananas. Cromogranina A plasmatică poate fi măsurată într-o

probă de sânge a jeun, împreună cu hormonii enumerați în Caseta 20.54. Toate acestea pot fi utile ca markeri tumorali.

management

Tratamentul tumorilor solitare se face prin rezecție chirurgicală. Dacă este prezentă o boală primară metastatică sau multifocală, atunci intervenția chirurgicală nu este de obicei indicată, cu excepția cazului în care există o complicație precum obstrucția gastrointestinală. Diazoxidul poate reduce secreția de insulină în insulinoame, iar dozele mari de inhibitori ai pompei de protoni suprimă producția de acid în gastrinoame. Analogii somatostatinei sunt eficienți în reducerea simptomelor sindromului carcinoid și a producției în exces de glucagon și peptide intestinale vasoactive (VIP). Natura cu creștere lentă a NET înseamnă că terapiile convenționale pentru cancer, cum ar fi chimioterapia și radioterapia, au o eficacitate limitată. Alte tratamente, cum ar fi interferonul, terapia cu radionuclizi țintiți cu 131I-MIBG și analogii somatostatinei marcați radio (care pot fi preluate de metastazele NET) și rezecția/embolizarea metastazelor hepatice, pot avea un rol în ameliorarea simptomelor, dar există puține dovezi că acestea prelungesc viața. Inhibitorul tirozin kinazei sunitinib și everolimusul inhibitor al rapamicinei ținta la mamifere (mTOR) au demonstrat beneficii în NETS pancreatic progresiv (caseta 20.56) și ar trebui luate în considerare ca parte a terapiei standard.

Investigatii

O combinație de imagistică cu ultrasunete, CT, RMN și/sau analog de somatostatina radiomarcat (Fig. 20.25) va identifica de obicei tumora primară și va permite stadializarea, care este crucială pentru determinarea prognosticului. Biopsia tumorii primare sau un depozit metastatic este necesară pentru a confirma tipul histologic. NET-urile demonstrează colorarea imunohistochimică pentru proteinele cromogranină A și sinaptofizina, iar gradul histologic poate oferi, de asemenea, informații de prognostic.

Sindromul carcinoid este confirmat prin măsurarea concentrațiilor crescute de acid 5-hidroxiindoleacetic (5-HIAA), un metabolit al serotoninei, într-o colectare de urină de 24 de ore. Pot apărea fals pozitive, mai ales dacă

Inhibitorii tirozin kinazei/mTOR în tumorile neuro-endocrine pancreatice avansate

Două studii clinice controlate randomizate au arătat îmbunătățiri semnificative ale supraviețuirii fără progresie la pacienții cu tumori neuro-endocrine pancreatice avansate și progresive.

Yao JC, și colab. N Engl J Med 2011; 364(6):514-523.

Raymond E, şi colab. N Engl J Med 2011; 364(6):501-513.

HIPOTALAMUL ŞI HIPOFIZA

Bolile hipotalamusului și hipofizei au o incidență anuală de aproximativ 3:100 000 și o

Anatomie, fiziologie și investigații funcționale

Relațiile anatomice ale hipofizei sunt prezentate în Figura 20.26, iar numeroasele sale funcții sunt prezentate în Figura 20.2 (p. 737). Glanda pituitară este închisă în sella turcică și acoperită de un pliu al durei mater numit diafragma sellae, cu sinusurile de aer sfenoidale dedesubt și chiasma optică deasupra. Sinusurile cavernoase sunt laterale de fosa pituitară și conțin nervii cranieni 3, 4 și 6 și arterele carotide interne. Glanda este compusă din doi lobi, anterior și posterior, și este legată de hipotalamus prin tulpina infundibulară, care are vase porte care transportă sânge de la eminența mediană a hipotalamusului la lobul anterior și fibrele nervoase la lobul posterior.

Bolile hipotalamusului și ale hipofizei sunt clasificate în caseta 20.57. De departe, cea mai frecventă tulburare este un adenom al glandei pituitare anterioare.

Fig. 20.26 Relații anatomice ale glandei pituitare normale

și hipotalamus. Vezi și Figura 20.2 (p. 737). [A] RMN sagital.

B] RMN coronal. (AP = hipofizară anterioară; CS = sinus cavernos; H = hipotalamus; IC = artera carotidă internă; OC = chiasma optică; PP = hipofizară posterioară; PS = tulpină hipofizară; SS = sinus sfenoid; TV = ventricul al treilea)

20.57 Clasificarea bolilor hipofizei și hipotalamusului

Investigarea pacienților cu boală pituitară Deși boala hipofizară prezintă manifestări clinice diverse (vezi mai jos), abordarea investigației este similară în toate cazurile (Caseta 20.58).

Abordarea testării pentru deficiența hormonală este prezentată în Caseta 20.58. Detalii sunt oferite în secțiunile despre glandele individuale din altă parte a acestui capitol. Testele pentru excesul de hormoni variază în funcție de hormonul în cauză. De exemplu, prolactina

nu este secretată în mod pulsatil, deși crește cu stres psihologic semnificativ. Presupunând că pacientul nu a fost stresat de venopunctură, o măsurare aleatorie a prolactinei serice este suficientă pentru a diagnostica hiperprolactinemie. În schimb, hormonul de creștere este secretat într-un mod pulsatil. Un nivel aleator ridicat nu confirmă acromegalia; diagnosticul este confirmat doar de eșecul hormonului de creștere de a fi suprimat în timpul unui test oral de toleranță la glucoză și un nivel ridicat al factorului de creștere asemănător insulinei-1 (IGF-1). În mod similar, în cazul suspectării bolii Cushing dependentă de ACTH (p. 773), măsurarea aleatorie a cortizolului plasmatic este nesigură și diagnosticul se face de obicei printr-un test de supresie cu dexametazonă.

Cea mai frecventă complicație locală a unei tumori hipofizare mari este compresia căii optice. Defectul de câmp vizual rezultat poate fi documentat folosind o diagramă de perimetrie Goldman.

RMN-ul dezvăluie „anomalii" ale glandei pituitare la până la 10% dintre persoanele „sănătoase" de vârstă mijlocie. Prin urmare, trebuie efectuată numai dacă există o anomalie biochimică clară sau la un pacient care prezintă caracteristici clinice de tumoră hipofizară (vezi mai jos). O tumoare hipofizară poate fi clasificată fie ca macroadenom (> 10 mm diametru) fie ca microadenom (< 10 mm diametru).

20.58 Cum se investighează pacienții cu suspiciune de boală hipotalamică hipofizară

Identificați deficitul de hormoni hipofizari

deficit de ACTH

Test scurt de stimulare cu ACTH (vezi Caseta 20.47, p. 778)

Testul de toleranță la insulină (vezi Caseta 20.61, p. 788): numai dacă există incertitudine în interpretarea testului scurt de stimulare cu ACTH (de exemplu, prezentarea acută)

deficit de LH/FSH

La bărbați, măsurați aleatoriu testosteronul seric, LH și FSH

La femeia aflată în premenopauză, întrebați dacă menstruația este regulată

La femeile aflate în postmenopauză, măsurați aleatoriu LH și FSH seric (care ar fi în mod normal > 30 mU/L)

deficit de TSH

Măsurați aleatoriu T4 seric

Rețineți că TSH este adesea detectabil în hipotiroidismul secundar

Deficitul de hormon de creștere

Investigați numai dacă se are în vedere terapia de substituție cu hormoni de creștere; p. 789

Măsurați imediat după exercițiu

Luați în considerare alte teste de stimulare (vezi Caseta 20.60)

Diabet insipid cranian

Investigați numai dacă pacientul se plânge de poliurie/polidipsie, care poate fi mascată de deficit de ACTH sau TSH

Excludeți alte cauze de poliurie cu măsurători ale glicemiei, potasiului și calciului

Test de privare de apă (vezi Caseta 20.66, p. 795) sau test de perfuzie cu soluție salină 5%

Identificați excesul de hormoni

Măsurați aleatoriu prolactina serică

Investigați pentru acromegalie (test de toleranță la glucoză) sau sindromul Cushing (p. 774) dacă există caracteristici clinice

Stabiliți anatomia și diagnosticul

Luați în considerare testarea câmpului vizual

Imaginează hipofiza și hipotalamusul prin RMN sau CT

Biopsia chirurgicală este de obicei efectuată numai ca parte a unei operații terapeutice. Histologia convențională identifică tumorile ca fiind cromofobe (de obicei nefuncționale), acidofile (de obicei secretoare de prolactină sau hormon de creștere) sau bazofile (de obicei secretoare de ACTH); imunohistochimia poate confirma capacitatea lor secretorie, dar este slab predictiv al potențialului de creștere al tumorii.

Prezentând probleme în boala hipotalamică și hipofizară

Caracteristicile clinice ale bolii pituitare sunt prezentate în figura 20.27 de pe verso. Femeile mai tinere cu boală pituitară prezintă cel mai frecvent amenoree secundară (p. 759) sau galactoree (în hiperprolactinemie). Femeile și bărbații aflati în postmenopauză de orice vârstă au mai puține șanse de a raporta simptome de hipogonadism și, prin urmare, sunt mai susceptibili de a prezenta mai târziu tumori mai mari care cauzează defecte ale câmpului vizual. În zilele noastre, mulți pacienți prezintă descoperirea accidentală a unei tumori hipofizare la o scanare CT sau RMN.

Hipopituitarismul

Hipopituitarismul descrie deficiența combinată a oricăruia dintre hormonii hipofizari anteriori. Prezentarea clinică este variabilă și depinde de leziunea de bază și de tiparul deficitului hormonal rezultat. Cea mai frecventă cauză este un macroadenom hipofizar, dar alte cauze sunt enumerate în Caseta 20.59.

Evaluare clinică

Prezentarea este foarte variabilă. De exemplu, în urma radioterapiei în regiunea pituitară, există o secvență caracteristică de pierdere a secreției de hormon pituitar. Secreția de hormon de creștere este adesea cea mai devreme pierdută. La adulți, aceasta produce letargie, slăbiciune musculară și creșterea masei de grăsime, dar aceste caracteristici nu sunt evidente în mod izolat. În continuare, secreția de gonadotrofine (LH și FSH) devine afectată cu, la bărbați, pierderea libidoului și, la femeie, oligomenoree sau amenoree. Mai târziu, la bărbat poate apărea ginecomastie și scăderea frecvenței bărbieritului. La ambele sexe, părul axilar și pubian devin în cele din urmă rar sau chiar absent, iar pielea devine caracteristic mai fină și ridată. Poate apărea și anemie cronică. Următorul hormon care se pierde este de obicei ACTH, care are ca rezultat simptome de insuficiență de cortizol (inclusiv hipotensiune posturală și

20.59 Cauze ale deficitului de hormon hipofizar anterior

Complicații locale

Durere de cap

Defect de câmp vizual

Hiperprolactinemie de deconectare

Diplopie (afectarea sinusurilor cavernose)

Infarct/expansiune acut (apoplexie hipofizară)

Hipopituitarismul

Hormonul de creștere

Letargie

Gonadotrofine

Letargie

Pierderea libidoului

Căderea părului

amenoree

ACTH

Letargie

Hipotensiune arterială posturală

Paloare

Căderea părului

TSH

Letargie

Vasopresina (ADH) (de obicei post-chirurgical)

Sete și poliurie

o hiponatremie diluţională). Spre deosebire de insuficiența suprarenală primară (p. 777), funcția zonei glomeruloase dependentă de angiotensină II nu este pierdută și, prin urmare, secreția de aldosteron menține potasiul plasmatic normal. Spre deosebire de pigmentarea bolii Addison datorată nivelurilor ridicate de ACTH circulant care acționează asupra melanocitelor pielii, este de obicei prezent un grad izbitor de paloare. În cele din urmă, secreția de TSH se pierde cu hipotiroidism secundar. Acest lucru contribuie și mai mult la apatie și intoleranţă la frig. Spre deosebire de hipotiroidismul primar, mixoedemul deschis este rar, probabil pentru că tiroida își păstrează o anumită funcție autonomă. Debutul tuturor simptomelor de mai sus este notoriu de insidios. Cu toate acestea, pacienții prezintă uneori rău acut cu deficiență de glucocorticoizi. Aceasta poate fi precipitată de o infecție sau leziune ușoară sau poate apărea secundar apoplexiei hipofizare (p. 789).

Alte caracteristici ale bolii hipofizare pot fi prezente (vezi Fig. 20.27).

Investigatii

Strategia de investigare a bolii hipofizare este descrisă în Caseta 20.58. La pacienții bolnavi acut, prioritatea este de a diagnostica și trata deficiența de cortizol (p. 776). Alte teste pot fi efectuate ulterior. Testele dinamice specifice pentru diagnosticarea deficienței hormonale

sunt descrise în Casetele 20.47 (p. 778) și 20.60. Teste biochimice mai specializate, cum ar fi testele de toleranță la insulină (caseta 20.61), testele GnRH și TRH, sunt rareori necesare. Toți pacienții cu dovezi biochimice de deficiență de hormon hipofizar ar trebui să aibă o scanare RMN sau CT pentru a identifica tumorile hipofizare sau hipotalamice. Dacă o tumoare

Nivelurile de GH sunt de obicei nedetectabile, așa că este necesară o alegere din gama de teste de „stimulare”:

Hipoglicemie indusă de insulină

Arginină (poate fi combinată cu GHRH)

Glucagon

Clonidina

nu este identificat, atunci sunt indicate investigații ulterioare pentru a exclude cauzele infecțioase sau infiltrative.

management

Tratamentul pacienților bolnavi acut este similar cu cel descris pentru insuficiența corticosuprarenală la pagina 778, cu excepția faptului că depleția de sodiu nu este o componentă importantă de corectat. Terapiile de substituție hormonală cronică sunt descrise mai jos. Odată stabilită cauza hipopituitarismului, poate fi necesar un tratament specific - al unui macroadenom hipofizar, de exemplu (vezi mai jos).

Înlocuirea cortizolului

Hidrocortizonul trebuie administrat dacă există deficit de ACTH. Dozele adecvate sunt descrise în secțiunea privind boala suprarenală de la pagina 779. Nu este necesară înlocuirea cu mineralocorticoizi.

înlocuirea hormonilor tiroidieni

Levotiroxina 50-150 pg o dată pe zi trebuie administrată așa cum este descris la pagina 743. Spre deosebire de cazul primar

20.61 Cum și când să faceți un test de toleranță la insulină

Utilizare

Evaluarea axei HPA

Evaluarea deficitului de hormon de creștere

Indicat atunci când există îndoieli după celelalte teste în

Caseta 20.58

Se efectuează de obicei în centre specializate, în special la copii

Trebuie să fie disponibile glucoză și hidrocortizon IV pentru resuscitare

Contraindicații

Boala cardiacă ischemică

Epilepsie

Hipipituitarism sever (cortizol plasmatic 0800 ore

< 180 nmol/L (6,6 pg/dL))

Doza

0,15 U/kg greutate corporală insulină solubilă IV

Scop

Pentru a produce hipoglicemie adecvată (tahicardie și transpirație cu glicemie < 2,2 mmol/L (40 mg/dL))

Probe de sânge

0, 30, 45, 60, 90, 120 de minute pentru glicemia, cortizolul plasmatic și hormonul de creștere

Rezultate

Subiecți normali: GH > 6,7 pg/L (20 mU/L)*

Subiecți normali: cortizol > 550 nmol/L (-20,2 pg/dL)*

*Cifra limită exactă pentru un răspuns satisfăcător al cortizolului și al GH depinde de testul utilizat și, prin urmare, variază între centre.

hipotiroidism, măsurarea TSH nu este utilă în ajustarea dozei de substituție deoarece pacienții cu hipopituitarism secretă adesea glicoproteine care sunt măsurate în testele TSH, dar nu sunt bioactive. Scopul este menținerea serului T4 în partea superioară a intervalului de referință. Este periculos să se administreze substituție tiroidiană în insuficiența suprarenală fără a administra mai întâi terapie cu glucocorticoizi, deoarece aceasta poate precipita criza suprarenală.

Inlocuirea hormonilor sexuali

Acest lucru este indicat dacă există deficit de gonadotrofine la femeile sub 50 de ani și la bărbați pentru a restabili funcția sexuală normală și pentru a preveni osteoporoza (p. 1120).

Inlocuirea hormonului de crestere

Hormonul de creștere (GH) este administrat prin auto-injectare subcutanată zilnică copiilor și adolescenților cu deficiență de GH și, până de curând, a fost întrerupt odată ce epifizele s-au fuzionat. Cu toate acestea, deși adulții hipopituitari care primesc înlocuire „completă” cu hidrocortizon, levotiroxină și steroizi sexuali sunt de obicei mult îmbunătățite prin aceste terapii, unii indivizi rămân letargici și rău în comparație cu o populație sănătoasă. Unii dintre acești pacienți se simt mai bine și au îmbunătățiri obiective ale raportului grăsime: masă musculară și alți parametri metabolici, dacă li se administrează și substituție de GH. Tratamentul cu GH poate ajuta, de asemenea, adulții tineri să atingă o densitate minerală osoasă maximă mai mare. Efectul secundar principal este retenția de sodiu, manifestată ca edem periferic sau sindrom de tunel carpian. Din acest motiv, înlocuirea GH trebuie începută la o doză mică, cu monitorizarea răspunsului prin măsurarea IGF-1 seric.

Tumora pituitară

Tumorile hipofizare produc o varietate de efecte de masă, în funcție de dimensiunea și localizarea lor, dar se prezintă și ca constatări incidentale pe CT sau RMN, sau cu hipopituitarism, așa cum este descris mai sus. O mare varietate de tulburări se pot prezenta ca leziuni în masă în sau în jurul glandei pituitare (vezi Caseta 20.59). Majoritatea tumorilor intraselare sunt macroadenoame hipofizare (cel mai frecvent adenoame nefuncționale, vezi Fig. 20.27), în timp ce masele supraselare pot fi craniofaringioame (vezi Fig. 20.30, p. 794). Cea mai frecventă cauză a unei mase paraselare este meningiomul.

Evaluare clinică

Caracteristicile clinice sunt prezentate în Figura 20.27. O prezentare comună, dar nespecifică, este cefaleea, care poate fi consecința întinderii diafragmei sellae. Deși anomaliile clasice asociate cu compresia chiasmei optice sunt hemianopia bitemporală (vezi Fig. 20.28) sau cadranopiile superioare, orice tip de defect al câmpului vizual poate rezulta din extensia supraselară a unei tumori deoarece poate comprima nervul optic (pierderea unilaterală a acuității sau scotomul) sau tractul optic (hemianopia omonimă). Atrofia optică poate fi evidentă la oftalmoscopie. Extinderea laterală a unei mase selare în sinusul cavernos cu compresia ulterioară a nervului cranian al 3-lea, al 4-lea sau al 6-lea poate provoca diplopie și strabism, dar în tumorile hipofizare anterioare aceasta este o prezentare neobișnuită.

Ocazional, tumorile hipofizare infarctă sau există sângerare în leziunile chistice. Aceasta se numește „apoplexie hipofizară” și poate duce la expansiune bruscă cu simptome de compresie locală și hipopituitarism cu debut acut. Infarctul non-hemoragic poate apărea și

într-o glande pituitară normală; Factorii predispozanți includ hemoragia obstetricală catastrofală (sindromul Sheehan), diabetul zaharat și creșterea presiunii intracraniene.

Investigatii

Pacienții suspectați de a avea o tumoare hipofizară trebuie supuși RMN sau CT. În timp ce unele leziuni au caracteristici neuro-radiologice distinctive, diagnosticul definitiv se pune pe histologie după intervenție chirurgicală. Toți pacienții cu leziuni de ocupare a spațiului (para)selar ar trebui să aibă funcția pituitară evaluată așa cum este descris în Caseta 20.58 (p. 787).

management

Modalitățile de tratament ale tumorilor hipofizare și hipotalamice comune sunt prezentate în Caseta 20.62. Hipipituitarismul asociat trebuie tratat așa cum este descris mai sus.

Tratamentul urgent este necesar dacă există dovezi de presiune asupra căilor vizuale. Șansele de recuperare a unui defect al câmpului vizual sunt proporționale cu durata simptomelor, cu recuperarea completă puțin probabilă dacă defectul a fost prezent mai mult de 4 luni. În prezența unei leziuni de masă selar, este esențial ca prolactina serică să fie măsurată înainte de efectuarea unei intervenții chirurgicale de urgență. Dacă prolactina este peste 5000 mU/L, atunci leziunea este probabil să fie un macroprolactinom și să răspundă

la un agonist dopaminergic cu micșorarea leziunii, făcând inutilă intervenția chirurgicală (vezi Fig. 20.28).

Majoritatea operațiilor la nivelul hipofizarului sunt efectuate folosind abordul trans-sfenoidal prin nări, în timp ce chirurgia transfrontală prin craniotomie este rezervată tumorilor supraselare. Este neobișnuit să poți rezeca prelungirile laterale în sinusurile cavernoase. Toate operațiile la nivelul hipofizei prezintă riscul de a deteriora funcția endocrină normală; acest risc crește odată cu dimensiunea leziunii primare.

Funcția pituitară (vezi Caseta 20.58, p. 787) trebuie retestată la 4-6 săptămâni după intervenție chirurgicală, în primul rând pentru a detecta dezvoltarea oricăror noi deficite hormonale. Rareori, tratamentul chirurgical al unei leziuni selare poate duce la recuperarea secreției hormonale care a fost deficitară preoperator.

În urma intervenției chirurgicale, de obicei după 3-6 luni, imagistica trebuie repetată și, dacă există o masă reziduală semnificativă și histologia confirmă o tumoră hipofizară anterioară, se poate face radioterapie externă pentru a reduce riscul de recidivă. Radioterapia nu este utilă la pacienții care necesită terapie urgentă deoarece este nevoie de

multe luni sau ani pentru a fi eficientă și există riscul de umflare acută a masei. Radioterapia fracționată prezintă un risc pe tot parcursul vieții de hipopituitarism (50-70% în primii 10 ani), iar testele anuale ale funcției hipofizare sunt obligatorii. Există, de asemenea, îngrijorarea că radioterapia ar putea afecta funcția cognitivă, poate provoca modificări vasculare și chiar poate induce tumori cerebrale primare, dar aceste efecte secundare nu au fost cuantificate în mod fiabil și sunt probabil să fie rare. Radiochirurgia stereotactică, cel mai bine realizată de „cuțitul gamma”, permite direcționarea specifică a bolii reziduale într-un mod mai concentrat.

Tumorile nefuncționale trebuie urmate de imagistică repetată la intervale care depind de dimensiunea leziunii și de dacă s-a administrat sau nu radioterapie. Pentru leziunile mai mici care nu provoacă efecte de masă, intervenția chirurgicală terapeutică poate să nu fie indicată și leziunea poate fi pur și simplu monitorizată prin neuroimagistică în serie fără a fi stabilit un diagnostic clar.

Hiperprolactinemie/galactoree Hiperprolactinemia este o anomalie frecventă care se prezintă de obicei cu hipogonadism și/sau galactoree (lactație în absența alăptării). Din moment ce

20.63 Cauzele hiperprolactinemiei

prolactina stimulează secreția de lapte, dar nu și dezvoltarea sânilor, galactorea apare rar la bărbați și o face doar dacă ginecomastia a fost indusă de hipogonadism (p. 760). Diagnosticul diferențial al hiperprolactinemiei este prezentat în Caseta 20.63. Multe medicamente, în special antagoniștii dopaminei, cresc concentrațiile de prolactină. Tumorile hipofizare pot provoca hiperprolactinemie prin secretarea directă de prolactină (prolactinoame, vezi mai jos) sau prin comprimarea tulpinii infundibulare.

Prolactina circulă de obicei ca un hormon liber (monomeric) în plasmă, dar la unii indivizi prolactina se leagă de un anticorp IgG. Acest complex este cunoscut sub numele de macroprolactină și astfel de pacienți au macroprolactinemie (a nu se confunda cu macroprolactinomul, o tumoare hipofizară secretoare de prolactină cu diametrul mai mare de 1 cm). Deoarece macroprolactina nu poate traversa pereții vaselor de sânge pentru a ajunge la receptorii de prolactină din țesuturile țintă, nu are semnificație patologică. Unele teste comerciale de prolactină nu disting prolactina de macroprolactină și astfel macroprolactinemia este o cauză a hiperprolactinemiei false. Identificarea macroprolactinei necesită cromatografie prin filtrare pe gel sau tehnici de precipitare cu polietilen glicol, iar unul dintre aceste teste trebuie efectuat la toți pacienții cu hiperprolactinemie dacă se știe că testul prolactinei are reacție încrucișată.

Evaluare clinică

La femei, pe lângă galactoree, hipogonadismul asociat cu hiperprolactinemie provoacă amenoree secundară și anovulație cu infertilitate (p. 759). Punctele importante din istorie

includ consumul de droguri, sarcina recentă și istoricul menstrual. Cantitatea de lapte produsă este variabilă și poate fi observată numai prin exprimare manuală. La bărbați există scăderea libidoului, frecvența de bărbierit redusă și letargie (p. 760). Galactorea unilaterală poate fi confundată cu scurgerea mameloanelor, iar examinarea sânilor pentru a exclude tumora malignă sau boala fibrochistică este importantă. O evaluare ulterioară ar trebui să abordeze caracteristicile din Figura 20.27 (p. 788).

Investigatii

Sarcina trebuie exclusă mai întâi înainte de a se efectua investigații suplimentare la femeile aflate la vârsta fertilă. Limita superioară a normalului pentru multe teste ale prolactinei serice este de aproximativ 500 mU/L (14 ng/mL). La pacientele care nu sunt gravide și care nu alăptează, concentrațiile de prolactină monomerică de 500-1000 mU/L sunt susceptibile să fie induse de stres sau medicamente și este indicată o măsurătoare repetată. Nivelurile cuprinse între 1000 și 5000 mU/L pot fi cauzate fie de medicamente, fie de un microprolactinom sau hiperprolactinemie de „deconectare". Nivelurile de peste 5000 mU/L sunt foarte sugestive pentru un macroprolactinom.

Pacienții cu exces de prolactină trebuie să aibă teste ale funcției gonadale (p. 757), iar T4 și TSH trebuie măsurate pentru a exclude hipotiroidismul primar care cauzează excesul de prolactină indus de TRH. Cu excepția cazului în care prolactina scade după întreruperea terapiei medicamentoase relevante, o prolactină seric peste intervalul de referință este o indicație pentru scanarea RMN sau CT a hipotalamusului și hipofizarului. Pacienții cu macroadenom au nevoie și de teste pentru hipopituitarism (vezi Caseta 20.58).

management

Dacă este posibil, cauza de bază trebuie corectată (de exemplu, întreruperea medicamentelor ofensive și administrarea de înlocuire cu levotiroxină în hipotiroidismul primar). Dacă antagoniştii dopaminergici sunt cauza, atunci terapia cu agonişti dopaminergici este contraindicată, iar dacă disfuncţia gonadală este preocuparea principală, poate fi indicată terapia de substituţie cu steroizi sexuali. Galactorea fiziologică supărătoare poate fi tratată și cu agonişti dopaminergici (vezi Caseta 20.64). Managementul prolactinoamelor este descris mai jos.

Prolactinom

Cele mai multe prolactinoame la femeile aflate în premenopauză sunt microadenoame, deoarece simptomele excesului de prolactină duc de obicei la o prezentare precoce. Celulele secretoare de prolactină ale hipofizei anterioare au o linie comună cu celulele secretoare de GH, astfel încât ocazional prolactinoamele pot secreta exces de GH și pot provoca acromegalie. În prolactinoame există o relație între concentrația de prolactină și dimensiunea tumorii: cu cât nivelul este mai mare, cu atât tumora este mai mare. Unele macroprolactinoame pot crește concentrațiile de prolactină peste 100 000 mU/L. Investigarea prolactinoamelor este aceeași ca și pentru alte tumori hipofizare (vezi mai sus).

management

După cum se arată în caseta 20.62, mai multe modalități terapeutice pot fi utilizate în gestionarea prolactinoamelor.

Medical

Medicamentele agoniste de dopamină sunt terapie de primă linie pentru majoritatea pacienților (caseta 20.64). De obicei se reduc

concentrațiile serice de prolactină și provoacă o contracție semnificativă a tumorii după câteva luni de terapie (Fig. 20.28), dar defectele câmpului vizual, dacă sunt prezente, se pot îmbunătăți în câteva zile de la prima administrare. Este posibil să se retragă terapia cu agoniști dopaminergici fără reapariția hiperprolactinemiei după câțiva ani de tratament la unii pacienți cu microadenom. De asemenea, după menopauză, suprimarea prolactinei este necesară doar în microadenoame dacă galactorea este supărătoare, deoarece hipogonadismul este atunci fiziologic și creșterea tumorală este puțin probabilă. La pacienții cu macroadenoame, medicamentele pot fi retrase numai după o intervenție chirurgicală curativă sau radioterapie și sub supraveghere atentă.

Agoniștii dopaminergici derivați din ergot (bromocriptină și cabergolina) se pot lega de receptorii 5-HT2B din inimă și din alte părți și au fost asociați cu reacții fibrotice, în special regurgitarea valvei tricuspide, atunci când sunt utilizați în doze mari la pacienții cu boala Parkinson. La dozele relativ mici utilizate în prolactinoame, majoritatea datelor sugerează că screening-ul sistematic pentru fibroza cardiacă este inutil, dar dacă terapia cu agoniști dopaminergici este prelungită, poate fi indicată screening-ul periodic prin ecocardiografie sau utilizarea de agenți non-ergot (quinagolid).

Chirurgie și radioterapie

Decompresia chirurgicală este de obicei necesară numai atunci când un macroprolactinom nu a reușit să se micșoreze suficient cu terapia cu agonist dopaminergic și acest lucru se poate datora faptului că tumora are o componentă chistică semnificativă. Intervenția chirurgicală poate fi efectuată și la pacienții care sunt intoleranți la agoniștii dopaminergici. Microadenoamele pot fi îndepărtate selectiv prin chirurgie trans-sfenoidală cu o rată de vindecare de aproximativ 80%, dar recurența nu este neobișnuită; rata de vindecare pentru intervenția chirurgicală în macroadenoame este substanțial mai mică.

Iradierea externă poate fi necesară pentru unele macroadenoame pentru a preveni recreșterea dacă agoniștii dopaminergici sunt opriți.

Sarcina

Hiperprolactinemia se prezintă adesea cu infertilitate, astfel încât terapia cu agoniști dopaminergici poate fi urmată de sarcină. Pacienții cu microadenoame trebuie sfătuiți să

renunțe la terapia cu agonist dopaminergic imediat ce sarcina este confirmată. În schimb, macroprolactinoamele se pot mări rapid sub stimularea cu estrogeni și aceste paciente ar trebui să continue terapia cu agonist dopaminergic și să aibă nevoie de măsurarea nivelurilor de prolactină și a câmpurilor vizuale în timpul sarcinii. Toți pacienții trebuie sfătuiți să raporteze prompt cefaleea sau tulburările de vedere.

Acromegalie

Acromegalia este cauzată de secreția hormonului de creștere (GH) dintr-o tumoră hipofizară, de obicei un macroadenom, și duce la o mortalitate în exces de aproximativ două ori atunci când nu este tratată.

Caracteristici clinice

Dacă hipersecreția de GH apare înainte de pubertate, atunci prezentarea este cu gigantism. Mai frecvent, excesul de GH apare la viata adulta si se prezinta cu acromegalie. Dacă hipersecreția începe în adolescență și persistă în viața adultă, atunci cele două condiții pot fi combinate. Caracteristicile clinice sunt prezentate în Figura 20.29. Cele mai frecvente plângeri sunt durerile de cap și transpirația. Caracteristicile suplimentare includ cele ale oricărei tumori hipofizare (vezi Fig. 20.27, p. 788).

Investigatii

Diagnosticul clinic trebuie confirmat prin măsurarea nivelului de GH în timpul unui test oral de toleranță la glucoză și măsurarea IGF-1 seric. La subiecții normali, GH plasmatică scade sub 0,5 pg/L (aproximativ 2 mU/L). În acromegalie, GH nu suprimă și la aproximativ 30% dintre pacienți are loc o creștere paradoxală; IGF-1 este, de asemenea, crescut. Restul funcției hipofizare trebuie investigate așa cum este descris în Caseta 20.58 (p. 787). Concentrațiile de prolactină sunt crescute la aproximativ 30% dintre pacienți din cauza co-secreției de prolactină din tumoră. Testele suplimentare în acromegalie pot include screening-ul pentru neoplasmele colonului cu colonoscopie.

management

Obiectivele principale sunt ameliorarea simptomelor și normalizarea GH și IGF-1 seric pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea. Tratamentul este rezumat în Caseta 20.62.

Chirurgical

Chirurgia transsfenoidală este de obicei prima linie de tratament și poate duce la vindecarea excesului de GH, în special la pacienții cu microadenoame. De cele mai multe ori, intervenția chirurgicală servește la reducerea volumului tumorii și este necesară o terapie suplimentară de linia a doua, conform imaginilor postoperatorii și a rezultatelor testelor de toleranță la glucoză.

Durere de cap

Mărirea buzelor, a nasului și a limbii

Cardiomiopatie Boală cardiovasculară (2-3 x Î)

Hipertensiune arterială

Mărirea ficatului

Mărirea mâinilor Artropatie Sindromul tunelului carpian

Fig. 20.29 Caracteristicile clinice ale acromegaliei. (IGT = toleranță alterată la glucoză)

Radioterapie

Radioterapia externă este de obicei utilizată ca tratament de linia a doua dacă acromegalia persistă după intervenția chirurgicală, pentru a opri creșterea tumorii și a scădea nivelul GH. Cu toate acestea, nivelurile de GH scad lent (pe mulți ani) și există riscul de hipopituitarism.

Medical

Dacă acromegalia persistă după intervenție chirurgicală, terapia medicală este de obicei utilizată pentru a scădea nivelul GH sub 1,5 pg/L (sub aproximativ 5 mU/L) și pentru a normaliza concentrațiile de IGF-1. Terapia medicală poate fi întreruptă după câțiva ani la pacienții care au primit radioterapie. Analogii somatostatinei (cum ar fi octreotida sau lanreotida) pot fi administrați sub formă de injecții cu eliberare lentă la fiecare câteva săptămâni. Analogii de somatostatina pot fi, de asemenea, utilizați ca terapie primară pentru acromegalie, fie ca alternativă, fie înainte de intervenția chirurgicală, având în vedere că pot induce o micșorare modestă a tumorii la unii pacienți. Agoniştii dopaminergici sunt mai puţin eficienţi în scăderea GH, dar uneori pot fi de ajutor, în special cu excesul de prolactină asociat. Pegvisomant este un antagonist peptidic al receptorului GH, administrat prin auto-injectare zilnică și poate fi indicat la unii pacienţi ale căror concentrații de GH și IGF-1 nu reușesc să suprime suficient în urma terapiei cu analogi ai somatostatinei.

Craniofaringiom

Craniofaringioamele sunt tumori benigne care se dezvoltă în resturile celulare ale pungii lui Rathke și pot fi localizate în sella turcică sau, de obicei, în spațiul supraselar. Sunt adesea

chistice, cu o componentă solidă care poate fi sau nu calcificată (Fig. 20.30). La tineri, acestea sunt diagnosticate mai frecvent decât adenoamele hipofizare. Ele pot prezenta efecte de presiune asupra structurilor adiacente, hipopituitarism și/sau diabet insipid cranian. Pot apărea și alte caracteristici clinice legate direct de afectarea hipotalamică. Acestea includ hiperfagia și obezitatea, pierderea senzației de sete și tulburările de reglare a temperaturii.

Craniofaringioamele pot fi tratate pe cale transsfenoidală, dar intervenția chirurgicală poate implica și o craniotomie, cu un risc relativ ridicat de afectare hipotalamică și alte complicații. Dacă tumora are o componentă chistică mare, poate fi mai sigur să plasați în cavitatea chistului un dren care este atașat la un dispozitiv de acces subcutanat, decât să încercați o rezecție. Indiferent de forma pe care o ia, este puțin probabil ca intervenția chirurgicală să fie curativă, iar radioterapia este de obicei administrată pentru a reduce riscul de recidivă. Din păcate, craniofaringioamele reapar adesea, necesitând intervenții chirurgicale repetate. Acestea cauzează adesea morbiditate considerabilă, de obicei din obezitate hipotalamică, probleme de echilibru hidric și/sau insuficiență vizuală.

Diabet insipid

Această tulburare neobișnuită se caracterizează prin excreția persistentă a cantităților excesive de urină diluată și prin sete. Se clasifică în două tipuri:

diabet insipid cranian, în care există o producție deficitară de ADH de către hipotalamus

diabet insipid nefrogen, în care tubii renali nu răspund la ADH.

Cauzele care stau la baza sunt enumerate în Caseta 20.65.

Caracteristici clinice

Cele mai marcate simptome sunt poliuria și polidipsia. Pacientul poate urina 5-20 L sau mai mult în 24 de ore. Acesta este de greutate specifică și osmolalitate scăzute. Dacă pacientul are un mecanism de sete intact, este conștient și are acces la lichide orale, atunci el sau ea poate menține un aport adecvat de lichide. Cu toate acestea, la un pacient inconștient sau la un pacient cu afectare a centrului hipotalamic al setei, diabetul insipid este potențial letal. Dacă există deficiență de cortizol asociată, atunci diabet

Leziune structurală hipotalamică sau tulpină înaltă

• Vezi Caseta 20.59

Defect genetic

Dominant (mutația genei AVP)

Recesiv (sindrom DIDMOAD - asocierea diabetului insipid cu diabet zaharat, atrofie optică, surditate)

Nefrogen

Defect genetic

Mutația receptorului V2

Mutația Aquaporin-2

Anomalii metabolice

Hipokaliemie

Terapie medicamentoasă

Litiu

Otrăvire

Metale grele

Boala cronică de rinichi

Boala polichistică de rinichi

Anemia cu celule falciforme

insipidus poate să nu se manifeste până când nu se administrează terapia de substituție cu glucocorticoizi. Cel mai frecvent diagnostic diferențial este polidipsia primară, cauzată de consumul de cantități excesive de lichide în absența unui defect în ADH sau controlul setei.

Investigatii

Diabetul insipid poate fi confirmat dacă ADH seric este nedetectabil (deși testul pentru aceasta nu este disponibil pe scară largă) sau urina nu este concentrată maxim (adică este sub 600 mOsm/kg) în prezența osmolalității plasmatice crescute (adică mai mare de 300 mOsm/kg). Uneori, diagnosticul poate fi confirmat sau infirmat prin probe simultane aleatorii de sânge și urină, dar mai des este necesar un test dinamic. Testul de privare de apă descris în Caseta 20.66 este utilizat pe scară largă, dar o alternativă este infuzarea cu soluție salină hipertonică (5%) și măsurarea secreției de ADH ca răspuns la creșterea osmolalității plasmatice. Setea poate fi, de asemenea, evaluată în timpul acestor teste pe o scară vizuală analogică. Funcția pituitară anterioară și anatomia supraselară trebuie evaluate la pacienții cu diabet insipid cranian (vezi Caseta 20.58, p. 787).

În polidipsia primară, urina poate fi excesiv de diluată din cauza diurezei cronice, care „spălă” gradientul de dizolvat de-a lungul ansei Henle, dar osmolalitatea plasmatică este mai degrabă scăzută decât ridicată. DDAVP (vezi mai jos) nu trebuie administrat la pacienții cu

polidipsie primară, deoarece va preveni excreția de apă și există riscul de intoxicație severă cu apă dacă pacientul continuă să bea lichid în exces.

În diabetul insipid nefrogen, testele suplimentare adecvate includ electroliții plasmatici, calciul și investigarea tractului renal (cap. 16 și 17).

management

Tratamentul diabetului insipid cranian este cu desamino-des-aspartat-arginina vasopresină (desmopresină, DDAVP), un analog al ADH care are un

• Stabilirea unui diagnostic de diabet insipid și diferențierea cauzelor craniene de cele nefrogene

Protocol

Fără cafea, ceai sau fumat în ziua testului

Eliberați lichide până la ora 07:30 în dimineața testului, dar descurajați pacienții să „aprovizioneze” cu lichid suplimentar în așteptarea privării de lichide

Fara lichide de la 0730

Participați la ora 0830 pentru greutatea corporală, osmolalitatea plasmei și urinei

Înregistrați greutatea corporală, volumul urinei, osmolalitatea urinei și plasmei și scorul de sete pe o scară vizuală analogică la fiecare 2 ore timp de până la 8 ore

Opriți testul dacă pacientul pierde 3% din greutatea corporală

Dacă osmolalitatea plasmatică atinge > 300 mOsm/kg și osmolalitatea urinei < 600 mOsm/kg, atunci se administrează DDAVP (vezi text) 2 pg IM

Interpretare

Diabetul insipid este confirmat de o osmolalitate plasmatică

> 300 mOsm/kg cu o osmolalitate a urinei < 600 mOsm/kg

Diabetul insipid cranian este confirmat dacă osmolalitatea urinei crește cu cel puțin 50% după DDAVP

Diabetul insipid nefrogen este confirmat dacă DDAVP nu concentrează urina

Polidipsia primară este sugerată de osmolalitatea plasmatică scăzută la începutul testului

timp de înjumătățire mai lung. DDAVP este de obicei administrat intranazal. Este disponibilă și o formulare orală, dar biodisponibilitatea este scăzută și destul de

imprevizibilă. La pacienții bolnavi, DDAVP trebuie administrat prin injecție intramusculară. Doza de DDAVP trebuie ajustată pe baza concentrațiilor serice de sodiu și/sau osmolalitate. Principalul pericol este tratamentul excesiv, care duce la intoxicație cu apă și hiponatremie. În schimb, tratamentul neadecvat are ca rezultat sete și poliurie. Doza ideală previne nicturia, dar permite un grad de poliurie din când în când înainte de următoarea doză (de exemplu, doza nazală de DDAVP 5 pg dimineața și 10 pg seara).

Poliuria în diabetul insipid nefrogen este ameliorată de diuretice tiazidice (ex. bendroflumetiazid 5-10 mg/zi), amilorid (5-10 mg/zi) și AINS (ex. indometacin 15 mg de 3 ori pe zi), deși ultimele dintre acestea prezintă riscul de reducere a ratei de filtrare glomerulară.

Hipofiza și hipotalamusul la bătrânețe

Prezentare tardivă: adesea cu tumori mari care cauzează tulburări vizuale, deoarece simptomele precoce precum amenoreea și disfuncția sexuală nu apar sau nu sunt recunoscute.

Tumori hipofizare descoperite întâmplător: este posibil să nu necesite intervenție chirurgicală dacă aparatul vizual nu este implicat, din cauza creșterii lente. Radioterapia singură este uneori folosită doar pentru a preveni creșterea ulterioară.

Hiperprolactinemie: impact mai mic la femeile aflate în postmenopauză care sunt deja „fiziologic” hipogonadale. Macroprolactinoamele, totuși, necesită tratament din cauza potențialului lor de a provoca efecte de masă.

Tulburări care afectează mai multe glande endocrine

TULBURĂRI CARE AFECTEAZĂ GLANDE ENDOCRINE MULTIPLE

Neoplazie endocrină multiplă

Neoplaziile endocrine multiple (MEN) sunt sindroame autosomal dominante rare caracterizate prin hiperplazie și formarea de adenoame sau tumori maligne în mai multe glande. Ele se împart în două grupuri, așa cum se arată în caseta 20.68. Unele alte boli genetice au, de asemenea, un risc crescut de tumori endocrine; de exemplu, feocromocitomul este asociat cu sindromul von Hippel-Lindau (p. 1216) și neurofibromatoza tip 1 (p. 1215).

MEN 1 (sindromul Wermer)

Hiperparatiroidismul primar

Tumorile hipofizare

Tumori neuro-endocrine pancreatice (insulinom, gastrinom)

MEN 2 (sindromul Sipple)

Hiperparatiroidismul primar

Carcinom medular al tiroidei

Feocromocitom

În plus, în sindromul MEN 2b, există modificări fenotipice (inclusiv habitus marfanoid, anomalii ale scheletului, smalț dentar anormal, neuroame multiple ale mucoasei)

Sindroamele MEN trebuie luate în considerare la toți pacienții cu două sau mai multe tumori endocrine și la pacienții cu tumori solitare care raportează alte tumori endocrine în familia lor. Inactivarea mutațiilor în MENIN, o genă supresoare tumorală de pe cromozomul 11, cauzează MEN 1, în timp ce MEN 2 este cauzată de mutații de creștere a funcției în proto-oncogena RET de pe cromozomul 10. Acestea provoacă activarea constitutivă a tirozin kinazei asociate membranei RET, care controlează dezvoltarea crestului neural al celulelor care migrează. În schimb, mutațiile cu pierderea funcției ale kinazei RET provoacă boala Hirschsprung (p. 917). Testarea genetică poate fi efectuată asupra rudelor persoanelor afectate, după consiliere adecvată (p. 67).

Persoanele care poartă mutații asociate cu MEN trebuie introduse într-un program de supraveghere. În MEN 1, aceasta implică de obicei istoricul anual, examinarea și măsurătorile calciului seric, hormonilor gastrointestinali (vezi Caseta 20.54, p. 785) și prolactinei; RMN-ul hipofizei și pancreasului se efectuează la intervale mai puțin frecvente. La persoanele cu MEN 2, trebuie efectuată antecedentele anuale, examinarea și măsurarea calciului seric și a metaboliților catecolaminei urinari. Deoarece penetranța carcinomului medular al tiroidei este de 100% la persoanele cu o mutație RET, tiroidectomia profilactică trebuie efectuată în copilăria timpurie.

Sindroame poliendocrine autoimune

Sunt cunoscute două sindroame poliendocrine autoimune distincte: APS tipurile 1 și 2.

Tip 1 (APECED)

Cel mai frecvent este APS de tip 2 (sindromul Schmidt), care apare în mod obișnuit la femeile cu vârste cuprinse între 20 și 60 de ani. Este de obicei definit ca apariția la același individ a două sau mai multe tulburări endocrine autoimune, dintre care unele sunt

enumerate în Caseta 20.69. Modul de moștenire este autosomal dominant cu penetranță incompletă și există o asociere puternică cu HLA-DR3 și CTLA-4.

Mult mai puțin comun este APS de tip 1, care este, de asemenea, numit poli-endocrinopatie autoimună-candidoză-distrofie ectodermică (APECED). Aceasta este moștenită într-un mod autozomal recesiv și este cauzată de mutații cu pierderea funcției în gena regulatoare autoimună AIRE, care este responsabilă pentru prezentarea autoantigenelor la timocite în uter. Acest lucru este esențial pentru ștergerea clonelor de timocite care reacționează împotriva autoantigenelor și, prin urmare, pentru dezvoltarea toleranței imune (cap. 4). Cele mai frecvente caracteristici clinice sunt descrise în Caseta 20.69, deși modelul de prezentare este variabil și se observă adesea alte tulburări autoimune.

Efectele târzii ale terapiei cancerului infantil

Supraviețuirea prelungită este din ce în ce mai frecventă în urma tratamentului cu succes al cancerelor la copii și adolescenți. Terapiile utilizate pentru tratarea acestor boli, inclusiv radioterapia și chimioterapia, pot provoca disfuncție endocrină pe termen lung. În multe circumstanțe, acest lucru este previzibil, cum ar fi chimioterapia citotoxică care provoacă infertilitate viitoare și întârziere pubertară (mai ales la băieți), iradierea craniană care provoacă disfuncție hipofizară pe termen lung și radioterapia la nivelul gâtului care provoacă hipotiroidism și cancer tiroidian. Recunoașterea din ce în ce mai mare a acestor probleme a dus la programe de monitorizare activă pentru supraviețuitorii cancerului infantil, care sunt observați cel mai bine în clinicile multidisciplinare de specialitate „efecte tardive” în care echipele includ endocrinologi, oncologi, specialiști în medicina reproductivă, psihologi și asistente medicale specialiști.

Informații suplimentare

Site-uri web

www.british-thyroid-association.org Asociația britanică a tiroidei: furnizor de linii directoare, de exemplu pentru utilizarea testelor funcției tiroidiene.

www.btf-thyroid.org British Thyroid Foundation: o resursă pentru pliante pentru pacienți și sprijin pentru pacienții cu tulburări tiroidiene.

www.endocrinology.org Societatea Britanică pentru Endocrinologie: resurse educaționale online utile și link-uri către grupul de sprijin pentru pacienți.

www.endo-society.org Societatea Americană de Endocrin: furnizor de ghiduri de practică clinică.

www.pituitary.org.uk Fundația Pituitary: o resursă pentru pliante pentru pacienți și medic generalist și informații suplimentare.

www.thyroid.org Asociația Americană a Tiroidei: furnizor de ghiduri de practică clinică.

ER Pearson

RJ McCrimmon

Diabet zaharat

21

EXAMENUL CLINIC AL PACIENTULUI CU DIABET

Pielea Q

Buloza

Pigmentare Granulom inelar

Vitiligo

Observare

Scădere în greutate în deficiența de insulină Obezitate în diabetul de tip 2 Candidoza mucoasei Deshidratare - gură uscată, turgescență tisulară

Foame de aer - Kussmaul respira cetoacidoza

^0 Picioare

Pierderea musculară Anomalii senzoriale Căderea părului

Reflexele tendinoase

Picioare (vezi alaturat) Inspecție Pulsuri periferice Senzație

Diabetul poate afecta fiecare sistem din organism. În practica clinică de rutină, examinarea pacientului cu diabet zaharat se concentrează pe mâini, tensiune arterială și (5B axile și gât, FJeye, F^ locuri de injectare a insulinei și IFJ picioare.

Fn Examinarea ochilor

Acuitatea vizuală

Viziune la distanță folosind diagrama Snellen la 6 metri

Vedere de aproape folosind diagrama de citire standard

Acuitatea vizuală se poate modifica reversibil cu hiperglicemia acută din cauza modificărilor osmotice care afectează cristalinul. Majoritatea pacienților cu retinopatie nu au acuitatea vizuală alterată, cu excepția unei hemoragii vitroase sau în unele cazuri de maculopatie.

Opacificarea lentilelor

Căutați reflexul roșu folosind oftalmoscopul ținut la 30 cm de ochi

Examinarea fundamentală

Fie utilizați o cameră retiniană cu trei câmpuri, fie dilatați pupilele cu un midriatic (de exemplu, tropicamidă) și examinați cu oftalmoscop într-o cameră întunecată.

Observați caracteristicile retinopatiei diabetice (pag. 828), inclusiv cicatricile de fotocoagulare de la tratamentul anterior cu laser

Retinopatie de fond.

Retinopatie proliferativă.

MJ Examinarea mâinilor Mai multe anomalii sunt mai frecvente în diabet:

Mobilitatea limitată a articulațiilor („cheiroartropatie") provoacă rigiditate nedureroasă. Incapacitatea de a se extinde

(până la 180°) articulațiile metacarpofalangiene sau interfalangiene ale cel puțin unui deget bilateral pot fi demonstrate în „semnul rugăciunii"

Contractura lui Dupuytren (p. 1134) provoacă noduli sau îngroșarea pielii și a articulațiilor

Sindromul de tunel carpian (p. 1224) se prezintă cu durere la încheietura mâinii care iradiază în mână

Degetul de declanșare (tenosinovită flexor)

Pierderea musculară/modificările senzoriale pot fi prezente în neuropatia senzoriomotorie periferică, deși aceasta este mai frecventă la membrele inferioare

Fşj Locurile de injectare a insulinei

Principalele zone utilizate

Peretele abdominal anterior

Partea superioară a coapselor/feselor

Brațele exterioare superioare

Inspecţie

Vânătăi

Depunerea de grăsime subcutanată (lipohipertrofie)

Pierderea de grăsime subcutanată (lipoatrofie; asociată cu injectarea de insuline animale nepurificate - acum rar)

Eritem, infecție (rar)

Lipohipertrofia brațului superior.

Examinarea picioarelor

Inspecţie

Căutați dovezi ale formării calusului pe zonele care suportă greutăți, gheare ale degetelor de la picioare (în neuropatie), pierderea arcului plantar, decolorarea pielii (ischemie), infecție localizată și ulcere

Deformarea poate fi prezentă, în special în neuroartropatia Charcot

Infecția fungică poate afecta pielea dintre degetele de la picioare și unghiile

Circulaţie

Pulsurile periferice, temperatura pielii și umplerea capilară pot fi anormale

Senzaţie

Anormală în distribuția stocului în neuropatia senzoriomotorie periferică tipică

Testarea atingerii ușoare cu monofilamente este suficientă pentru evaluarea riscului; testați alte modalități de senzație (vibrații, durere, propriocepție) numai atunci când neuropatia este evaluată

Monofilamente. Monofilamentul se aplica usor pana se deforma usor in 5 puncte pe fiecare picior. Calusul trebuie evitat deoarece senzația este redusă. Dacă pacientul simte mai puțin de 8 din 10 atingeri, riscul de ulcerație a piciorului este crescut de 5-10 ori.

Reflexe

Pierderea reflexelor gleznei în neuropatia senzoriomotorie tipică

Testează reflexele plantare și ale gleznei

Diabetul zaharat este un sindrom clinic caracterizat printr-o creștere a glicemiei (hiperglicemie). Diabetul are multe cauze (vezi Caseta 21.5, p. 807), dar se datorează cel mai frecvent diabetului de tip 1 sau tip 2. Diabetul de tip 1 este cauzat de distrugerea autoimună a celulelor producătoare de insulină (celule P) din pancreas, ceea ce duce la deficiență absolută de insulină, în timp ce diabetul de tip 2 se caracterizează prin rezistență la acțiunea insulinei și incapacitatea de a produce suficientă insulină pentru a depăși această „rezistență la insulină". Hiperglicemia duce atât la probleme acute, cât și pe termen lung. În mod acut, glucoza ridicată și lipsa de insulină pot duce la simptome marcate, decompensare metabolică și spitalizare. Hiperglicemia cronică este responsabilă pentru complicațiile „microvasculare" specifice diabetului, care afectează ochii (retinopatie), rinichii (nefropatie) și picioarele (neuropatie).

Există o distribuție continuă a glicemiei în populație, fără o divizare clară între persoanele cu valori normale și anormale. Criteriile de diagnostic pentru diabet (o glicemie a jeun > 7,0 mmol/L (126 mg/dL) sau glucoză la 2 ore după o provocare orală cu glucoză > 11,1 mmol/L (200 mg/dL); vezi p. 807) au fost selectate pentru a-i identifica pe cei care au un grad de hiperglicemie care, dacă netratată, prezintă un risc semnificativ de boală microvasculară, în special microvasculară. Hiperglicemia mai puțin severă se numește „toleranță afectată la glucoză". Acest lucru nu este asociat cu un risc substanțial de boli microvasculare, dar este

asociat cu un risc crescut de boală a vaselor mari (de exemplu, aterom care duce la infarct miocardic) și cu un risc mai mare de a dezvolta diabet în viitor.

Incidenţa diabetului este în creștere. La nivel global, se estimează că 366 de milioane de oameni au avut diabet zaharat în 2011 (aproximativ 8,3% din populația lumii, sau 3 cazuri noi la 10 secunde), iar această cifră este de așteptat să ajungă la 552 de milioane până în 2030. Această pandemie globală implică în principal diabetul de tip 2, a cărui prevalență variază considerabil în întreaga lume. longevitate mai mare, obezitate, alimentație nesatisfăcătoare, stil de viață sedentar, urbanizare în creștere și dezvoltare economică. O creștere pronunțată a prevalenței diabetului de tip 2 are loc la populațiile migrante către țările industrializate, cum ar fi imigranții asiatici și afro-caraibieni în Marea Britanie sau SUA. Diabetul de tip 2 este acum observat la copii și adolescenți, în special în unele grupuri etnice, cum ar fi hispanicii și afro-americanii.

Incidenta diabetului de tip 1 este, de asemenea, in crestere, astfel incat intre 1960 si 1996, la nivel mondial au fost diagnosticati cu 3% mai multi copii in fiecare an. Diabetul de tip 1 este, în general, mai frecvent în țările mai apropiate de regiunile polare. Finlanda, de exemplu, are cea mai mare rată de diagnosticare de tip 1 pe an, aproximativ 40 la 100 000 de locuitori, în timp ce în China incidența este de doar 0,1 la 100 000 de locuitori. Diabetul de tip 1 este cel mai frecvent la caucazieni și mai mulți oameni sunt diagnosticați în lunile de iarnă.

Diabetul este o povară majoră pentru unitățile de îngrijire a sănătății din toate țările. La nivel global, diabetul a cauzat 4,6 milioane de decese în 2011, iar cheltuielile pentru îngrijirea sănătății atribuite diabetului au fost estimate la cel puțin 465 de miliarde de dolari SUA, sau 11% din cheltuielile totale pentru îngrijirea sănătății.

ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE FUNCȚIONALĂ

Metabolismul normal al glucozei și al grăsimilor

Glicemia este strâns reglată și menținută într-un interval îngust. Acest lucru este esențial pentru asigurarea unui aport continuu de glucoză a sistemului nervos central. Creierul are o capacitate redusă de a stoca energie sub formă de glicogen sau trigliceride, iar bariera hemato-encefalică este în mare parte impermeabilă la acizii grași, astfel încât creierul depinde de ficat pentru un aport constant de glucoză pentru oxidare și, prin urmare, pentru generarea de adenozin trifosfat (ATP). Homeostazia glucozei se realizează prin acțiunile coordonate ale mai multor organe, dar reflectă în principal un echilibru între intrarea glucozei în circulație din ficat, completată de intestine.

absorbția glucozei după mese și absorbția glucozei de către țesuturile periferice, în special mușchii scheletici și creier.

După ingestia unei mese care conține carbohidrați, nivelurile normale de glucoză din sânge sunt menținute prin:

suprimarea producției hepatice de glucoză

stimularea captării hepatice a glucozei

stimularea captării glucozei de către țesuturile periferice (Fig. 21.2).

Insulina, principalul regulator al metabolismului și stocării glucozei (caseta 21.1), este secretată de celulele P pancreatice în circulația portală ca răspuns la o creștere a glicemiei (Fig. 21.3). O serie de alți factori eliberați din intestin după aportul alimentar pot crește eliberarea de insulină, inclusiv aminoacizi și hormoni, cum ar fi peptida 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1) și peptida gastrointestinală (GIP). Ca rezultat, eliberarea de insulină este mai mare atunci când glucoza este administrată pe cale orală decât atunci când aceeași creștere a glucozei plasmatice este realizată prin perfuzia intravenoasă de glucoză, fenomen numit efect „incretină” (vezi Fig. 21.3). Creșterea postprandială a insulinei și glucozei din vena portă, împreună cu o scădere a nivelului portal

Scădere

•Duoden .Ampula accesorie

Fig. 21.3 Structura pancreatică și funcția endocrină. [A] Pancreasul adult normal conține aproximativ 1 milion de insulițe, care sunt împrăștiate în parenchimul exocrin. Histologia este prezentată în Figura 21.4. B] Miezul fiecărei insulițe este format din celule p care produc insulină și este înconjurat de un cortex de celule endocrine care produc alți hormoni, inclusiv glucagon (celule a), somatostatina (8 celule) și polipeptidă pancreatică (celule PP). [C] Pro-insulina din celula p pancreatică este scindată pentru a elibera insulina și cantități echimolare de peptidă C inertă (peptidă de legătură). Măsurarea peptidei C poate fi utilizată pentru a evalua capacitatea de secreție a insulinei endogene. [D] O primă fază acută a secreției de insulină are loc ca răspuns la o creștere a glicemiei, urmată de o a doua fază susținută. [E] Efectul incretină descrie observația că secreția de insulină este mai mare atunci când glucoza este administrată pe cale orală decât atunci când glucoza este administrată intravenos pentru a obține aceeași creștere a concentrațiilor de glucoză din sânge. Stimulul suplimentar la secreția de insulină este mediat de eliberarea de peptide din intestin și aceste acțiuni sunt exploatate în terapiile pe bază de incretină (p. 823).

concentrațiile de glucagon, suprimă producția hepatică de glucoză și are ca rezultat absorbția netă hepatică de glucoză. În funcție de mărimea încărcăturii de carbohidrați,

aproximativ un sfert până la o treime din glucoza ingerată este absorbită de ficat. În plus, insulina stimulează absorbția glucozei în mușchii și grăsimile scheletice, mediată de transportorul de glucoză, GLUT 4.

Când absorbția intestinală a glucozei scade între mese, concentrațiile de insulină și glucoză din vena portă scad, în timp ce nivelul de glucagon crește. Acest lucru duce la creșterea producției hepatice de glucoză prin gluconeogeneză și descompunerea glicogenului. Ficatul reia acum producția netă de glucoză și homeostazia glucozei este menținută. Principalele substraturi pentru gluconeogeneză sunt glicerolul și aminoacizii, așa cum se arată în Figura 21.2.

Adipocitele (și ficatul) sintetizează trigliceridele din acizi grași neesterificați („liberi") (FFA) și glicerol. Insulina este regulatorul major nu numai al metabolismului glucozei, ci și al metabolismului acizilor grași. Nivelurile ridicate de insulină după masă favorizează acumularea de trigliceride. În schimb, în starea de post, nivelurile scăzute de insulină permit lipoliza și eliberarea în circulație a FFA (și a glicerolului), care poate fi oxidat de multe țesuturi. Oxidarea lor parțială în ficat oferă energie pentru a conduce gluconeogeneza și, de asemenea, produce corpi cetonici (acetoacetat, care poate fi redus la 3-hidroxibutirat sau decarboxilat în acetonă), care sunt generați în mitocondriile hepatocitelor. Corpii cetonici sunt acizi organici care, atunci când sunt formați în cantități mici, sunt oxidați și utilizați ca combustibil metabolic. Cu toate acestea, rata de utilizare a corpilor cetonici de către țesuturile periferice este limitată, iar atunci când rata de producție de către ficat depășește eliminarea acestora, rezultă hipercetonemie. Acest lucru se întâmplă fiziologic în timpul înfometării, când nivelurile scăzute de insulină și nivelurile ridicate de catecolamine cresc lipoliza și livrarea de FFA la ficat.

Etiologia și patogeneza diabetului zaharat

În ambele tipuri comune de diabet, factorii de mediu interacționează cu susceptibilitatea genetică pentru a determina care persoane dezvoltă sindromul clinic și

momentul debutului acestuia. Cu toate acestea, genele care stau la baza, factorii de mediu precipitanți și patofiziologia diferă substanțial între diabetul de tip 1 și tip 2. Diabetul de tip 1 a fost denumit anterior „diabet zaharat insulino-dependent" (IDDM) și este invariabil asociat cu deficiență profundă de insulină care necesită terapie de substituție. Diabetul zaharat de tip 2 a fost denumit anterior „diabet zaharat non-insulino-dependent" (NIDDM) deoarece pacienții își păstrează capacitatea de a secreta o anumită insulină, dar prezintă o sensibilitate redusă la insulină (rezistență la insulină) și inițial pot fi tratați de obicei fără terapie de substituție cu insulină. Cu toate acestea, 20% sau mai mulți dintre pacienții cu

diabet zaharat de tip 2 vor dezvolta în cele din urmă o deficiență profundă de insulină care necesită terapie de substituție, astfel încât IDDM și NIDDM au fost nume greșite.

Diabet de tip 1

Patologie

Diabetul de tip 1 este o boală autoimună mediată de celule T (p. 86) care implică distrugerea celulelor P secretoare de insulină din insulele pancreatice. Pierderea progresivă a funcției celulelor P are loc pe o perioadă prelungită (de la luni la ani), dar hiperglicemia marcată, însoțită de simptomele clasice ale diabetului, apare doar atunci când 80-90% din capacitatea funcțională a celulelor P s-a pierdut.

Patologia pancreasului prediabetic se caracterizează prin „insulită” (Fig. 21.4), cu infiltrare a insulițelor de către celule mononucleare care conțin macrofage activate, limfocite T helper citotoxice și supresoare, celule natural killer și limfocite B. Inițial, aceste leziuni sunt neregulate și, până la o etapă foarte târzie, se văd lobuli care conțin insulițe puternic infiltrate în apropierea lobulilor neafectați. Procesul distructiv este specific celulelor P, glucagonul și alte celule secretoare de hormoni din insuliță rămânând intacte.

Anticorpii celulelor insulare sunt prezenți înainte de prezentarea clinică a diabetului de tip 1, iar detectarea lor poate fi utilă în confirmarea unui diagnostic de diabet de tip 1, dar sunt slab predictivi a progresiei bolii și dispar în timp (vezi Fig. 21.4). Diabetul de tip 1 este asociat cu alte tulburări autoimune (cap. 4), inclusiv boala tiroidiană (p. 738), boala celiacă (p. 880), boala Addison (p. 777), anemie pernicioasă (p. 1025) și vitiligo (p. 1295).

Predispoziție genetică

Factorii genetici reprezintă aproximativ o treime din susceptibilitatea la diabetul de tip 1, a cărui moștenire este poligenică (Caseta 21.2). Peste 20 de regiuni diferite ale genomului uman prezintă o anumită legătură cu diabetul de tip 1, dar cel mai mare interes s-a concentrat pe regiunea antigenului leucocitar uman (HLA) din complexul major de histocompatibilitate de pe brațul scurt al cromozomului 6; acest locus este denumit IDDM 1. Haplotipurile HLA DR3 și/sau DR4 sunt asociate cu o susceptibilitate crescută la diabetul de tip 1 la caucazieni și sunt în „dezechilibru de legătură”, adică tind să se transmită împreună, cu alelele vecine ale genelor HLA-DQA1 și DQB1. Aceștia din urmă pot fi principalii determinanți ai susceptibilității genetice, deoarece aceste gene HLA clasa II codifică proteine de pe suprafața celulelor care prezintă limfocitelor T antigene străine și proprii (p. 87). Studiile de asociere la nivelul genelor candidate și ale genomului au implicat, de asemenea, alte gene în diabetul de tip 1, de exemplu CD25, PTPN22, IL2RA și IL-10, care sunt implicate în recunoașterea imună a antigenelor insulelor pancreatice, dezvoltarea celulelor T și reglarea imună. Genele asociate diabetului de tip 1 se suprapun cu cele ale altora

tulburări autoimune, cum ar fi boala celiacă și boala tiroidiană, în concordanță cu gruparea acestor afecțiuni la indivizi sau familii.

Predispoziție de mediu

Deși susceptibilitatea genetică pare a fi o condiție prealabilă pentru diabetul de tip 1, rata de concordanță între gemenii monozigoți este mai mică de 40% (vezi Caseta 21.2), iar variațiile mari geografice și sezoniere ale incidenței sugerează că factorii de mediu au un rol important în precipitarea bolii.

Deși ipotezele abundă, natura acestor factori de mediu este incertă. Acestea pot declanșa diabetul de tip 1 prin toxicitate directă asupra celulelor P sau prin stimularea unei reacții autoimune îndreptate împotriva celulelor P. Candidații potențiali se încadrează în trei categorii principale: viruși, medicamente sau substanțe chimice specifice și constituenți dietetici. Virușii implicați în etiologia diabetului de tip 1 includ oreion, Coxsackie B4, retrovirusuri, rubeolă (in utero), citomegalovirus și virusul Epstein-Barr. Au fost propuse ca toxine potențial diabetogene diferite nitrozamine dietetice (care se găsesc în carnea afumată și curată) și cafeaua. Albumina serică bovină (BSA), un component major al laptelui de vacă, a fost implicată, deoarece copiii cărora li se administrează lapte de vacă devreme în copilărie au mai multe șanse de a dezvolta diabet de tip 1 decât cei care sunt alăptați. BSA poate traversa intestinul neonatal și poate genera anticorpi care reacționează încrucișat cu o proteină de șoc termic exprimată de celulele P. De asemenea, sa propus că expunerea redusă la microorganisme în copilăria timpurie limitează maturizarea sistemului imunitar și crește susceptibilitatea la boli autoimune („ipoteza igienei”).

Tulburări metabolice în diabetul de tip 1

Pacienții cu diabet zaharat de tip 1 se prezintă atunci când distrugerea progresivă a celulelor P a depășit un prag la care secreția adecvată de insulină și nivelurile normale de glucoză din sânge nu mai pot fi susținute. Peste un anumit nivel, nivelurile ridicate de glucoză pot fi toxice pentru celulele P rămase, astfel încât apare rapid deficiență profundă de insulină, provocând sechelele metabolice prezentate în Figura 21.5. Hiperglicemia duce la glicozurie și deshidratare, determinând oboseală, poliurie, nicturie, sete și polidipsie, susceptibilitate la infecții ale tractului urinar și genital, iar mai târziu tahicardie și hipotensiune arterială. Lipoliza nerestricționată și proteoliza duc la pierderea în greutate. Cetoacidoza apare atunci când generarea de corpi cetonici depășește capacitatea de metabolizare a acestora. Ionii H+ crescuti din sânge scot K+ din compartimentul intracelular, în timp ce hiperaldosteronismul secundar încurajează pierderea urinară de K+. Astfel, pacienții prezintă de obicei un istoric scurt (de obicei câteva săptămâni) de simptome hiperglicemice (sete, poliurie, nicturie și oboseală), infecții și pierdere în greutate și este posibil să fi dezvoltat cetoacidoză (p. 811).

Diabet de tip 2

Patologie

Diabetul de tip 2 este un diagnostic de excludere, adică se pune atunci când diabetul de tip 1 și alte tipuri de diabet (vezi Caseta 21.5, p. 807) sunt excluse și este foarte eterogen. Istoria naturală a diabetului tipic de tip 2 este prezentată în Figura 21.6. Inițial, rezistența la insulină duce la o secreție crescută de insulină pentru a menține nivelurile normale de glucoză din sânge. Cu toate acestea, la indivizii susceptibili, celulele P pancreatice nu sunt capabile să susțină cererea crescută de insulină și se dezvoltă o deficiență de insulină lent progresivă. Unii pacienți dezvoltă diabet la o vârstă fragedă, de obicei conduși de rezistența la insulină din cauza obezității și etniei; alții, în special persoanele în vârstă, dezvoltă diabet în ciuda faptului că nu sunt obezi și pot avea o insuficiență mai pronunțată a celulelor P. Caracteristica cheie este o deficiență de insulină „relativă", astfel încât să existe o producție insuficientă de insulină pentru a depăși rezistența la acțiunea insulinei. Acest lucru contrastează cu diabetul de tip 1, în care există o pierdere rapidă a producției de insulină și o deficiență absolută, ducând la cetoacidoză și moarte dacă insulina nu este înlocuită.

Rezistenta la insulina

Diabetul de tip 2, sau antecedentul său, toleranța redusă la glucoză, este una dintr-un grup de afecțiuni despre care se crede că sunt cauzate de rezistența la acțiunea insulinei. Astfel, pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au adesea tulburări asociate, inclusiv hipertensiune arterială, dislipidemie (caracterizată prin niveluri crescute de colesterol mic dens de lipoproteine de joasă densitate (LDL) și trigliceride și un nivel scăzut de colesterol de lipoproteine de înaltă densitate (HDL)), ficat gras nealcoolic (p. 959) și polidromic la femei. Acest grup a fost numit „sindrom de rezistență la insulină" sau „sindrom metabolic" și este mult mai frecvent la pacienții care sunt obezi.

Cauza principală a rezistenței la insulină rămâne neclară; este probabil să existe multiple defecte în semnalizarea insulinei, care afectează mai multe țesuturi. O teorie este centrată în jurul adipocitei; acest lucru este deosebit de atrăgător, deoarece obezitatea este o cauză majoră a creșterii rezistenței la insulină. Țesutul adipos „central" intraabdominal este activ metabolic și eliberează cantități mari de FFA, care pot induce rezistență la insulină, deoarece concurează cu glucoza ca combustibil pentru oxidare în țesuturile periferice, cum ar fi mușchii. În plus, țesutul adipos eliberează o serie de hormoni (inclusiv o varietate de peptide, numite „adipokine" deoarece sunt similare structural cu „citokinele" imunologice) care acționează asupra receptorilor specifici pentru a influența sensibilitatea la insulină în alte țesuturi. Deoarece drenajul venos al țesutului adipos visceral este în vena portă, obezitatea centrală poate avea o influență deosebit de puternică asupra sensibilității la insulină din ficat și, prin urmare, poate afecta negativ gluconeogeneza și metabolismul lipidic hepatic.

Activitatea fizică este un alt factor determinant important al sensibilității la insulină. Inactivitatea este asociată cu reglarea în jos a kinazelor sensibile la insulină și poate promova acumularea de FFA în mușchiul scheletic. Persoanele sedentare sunt așadar mai rezistente la insulină decât persoanele active cu același grad de obezitate. Mai mult, activitatea fizică permite absorbția non-insulino-dependentă a glucozei în mușchi, reducând „cererea" de către celulele P pancreatice pentru a produce insulină.

Depunerea de grăsime în ficat este o asociere comună cu obezitatea centrală și este exacerbată de rezistența la insulină și/sau deficiența. Mulți pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au dovezi de infiltrare grasă a ficatului (boală hepatică grasă non-alcoolică (NAFLD)). Această afecțiune se poate îmbunătăți cu un tratament eficient al diabetului zaharat și al dislipidemiei, dar, în ciuda acestui fapt, câțiva pacienți progresează spre steatohepatită non-alcoolică (NASH, p. 959) și ciroză.

Insuficiența celulelor p pancreatice

În stadiile incipiente ale diabetului de tip 2, reducerea masei totale a țesutului insular pancreatic este modestă. La momentul diagnosticului, aproximativ 50% din funcția celulei Ş a fost pierdută și aceasta scade progresiv (vezi Fig. 21.6B). Unele modificări patologice sunt tipice diabetului de tip 2, dintre care cea mai consistentă este depunerea de amiloid în insulițe. În plus, glucoza plasmatică crescută și FFA exercită efecte toxice asupra celulelor Ş pancreatice pentru a afecta secreția de insulină. Cu toate acestea, în timp ce numărul de celule Ş este redus, masa celulelor Ş este neschimbată și secreția de glucagon este crescută, ceea ce poate contribui la hiperglicemie.

Predispoziție genetică

Factorii genetici sunt importanți în diabetul de tip 2, așa cum arată diferențele marcate de susceptibilitate în diferite grupuri etnice și studiile la gemeni monozigoți, unde ratele de concordanță pentru diabetul de tip 2 se apropie de 100%. Cu toate acestea, multe gene sunt implicate și șansa de a dezvolta diabet este, de asemenea, influențată foarte puternic de factorii de mediu (caseta 21.3). Studiile de asociere la nivelul genomului au identificat peste 65 de gene sau regiuni de gene care sunt asociate cu diabetul de tip 2, fiecare exercitând un efect mic. Cel mai mare efect este observat cu variația TCF7L2; cei 10% din populație cu două copii ale variantei de risc pentru această genă au o creștere de aproape două ori a riscului de a dezvolta diabet de tip 2. Majoritatea genelor despre care se știe că contribuie la riscul de diabet de tip 2 sunt implicate în funcția celulelor Ş sau în reglarea ciclului și a turnover-ului celular, sugerând că reglarea modificată a masei celulelor Ş este un factor cheie.

21.3 Riscul de a dezvolta diabet de tip 2 pentru frații și persoanele cu diabet de tip 2

Factori de mediu și alți factori de risc

Dieta si obezitatea

Studiile epidemiologice arată că diabetul de tip 2 este asociat cu supraalimentarea, mai ales atunci când este combinat cu obezitatea și subactivitatea. Persoanele de vârstă mijlocie cu

diabet mănâncă semnificativ mai mult și sunt mai grase și mai puțin active decât frații lor nediabetici. Riscul de a dezvolta diabet de tip 2 crește de zece ori la persoanele cu un indice de masă corporală (IMC) mai mare de 30 kg/m2 (p. 115). Cu toate acestea, deși majoritatea pacienților cu diabet zaharat de tip 2 sunt obezi, doar o minoritate dintre persoanele obeze dezvoltă diabet, deoarece majoritatea pacienților obezi sunt capabili să crească secreția de insulină pentru a compensa cererea crescută rezultată din obezitate și rezistență la insulină. Cei care dezvoltă diabet pot avea o funcție genetică afectată a celulelor Ş, o masă celulară Ş redusă sau o susceptibilitate a celulelor Ş la atacul de substanțe toxice, cum ar fi FFA sau citokinele inflamatorii.

Diagnosticul diabetului zaharat la bătrânețe

Prevalența: crește odată cu vârsta, afectând ~10% dintre persoanele peste 65 de ani. Jumătate dintre acești oameni sunt nediagnosticați. Deteriorarea funcției celulelor Ş și rezistența exagerată la insulină odată cu îmbătrânirea contribuie ambele.

Glicozurie: pragul renal pentru glucoză crește odată cu vârsta, astfel încât glicozuria poate să nu se dezvolte până când concentrația de glucoză din sânge este semnificativ crescută.

Carcinom pancreatic: se poate prezenta la bătrânețe odată cu dezvoltarea diabetului zaharat, în asociere cu pierderea în greutate și scăderea poftei de mâncare.

Vârstă

Diabetul de tip 2 este mai frecvent la persoanele de vârstă mijlocie și la vârstnici (caseta 21.4). În Marea Britanie, afectează 10% din populația de peste 65 de ani, iar peste 70% din toate cazurile de diabet apar după vârsta de 50 de ani.

Tulburări metabolice în diabetul de tip 2

Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au un debut lent al deficitului „relativ" de insulină. Sunt necesare cantități relativ mici de insulină pentru a suprima lipoliza și o anumită absorbție a glucozei este menținută în mușchi, astfel încât, spre deosebire de diabetul de tip 1, lipoliza și proteoliza nu sunt neîngrădite, iar pierderea în greutate și cetoacidoza apar rar. În diabetul de tip 2, hiperglicemia tinde să se dezvolte lent în luni sau ani; din cauza acestui debut insidios multe cazuri de diabet de tip 2 sunt descoperite întâmplător și un număr mare sunt nedetectate. La diagnostic, pacienții sunt adesea asimptomatici sau prezintă o istorie lungă (de obicei multe luni) de oboseală, cu sau fără „simptome osmotice" (sete și poliurie). La unii pacienți cu diabet zaharat de tip 2, prezentarea este tardivă și insuficiența celulelor Ş pancreatice a atins un stadiu avansat de deficit de insulină (vezi diabetul de tip 1, p. 803). Acești pacienți pot prezenta scădere în greutate, dar cetoacidoza este mai puțin frecventă. Cu toate acestea, în unele grupuri etnice, precum afro-americanii, jumătate dintre cei a căror prima prezentare este cu cetoacidoză diabetică au diabet de tip 2.

Bolile intercurente, de exemplu cu infecții, cresc producția de hormoni de stres care se opun acțiunii insulinei, cum ar fi cortizolul, hormonul de creștere și catecolaminele. Acest lucru poate precipita o exacerbare acută a rezistenței la insulină și a deficitului de insulină și poate duce la hiperglicemie și deshidratare mai severe (vezi starea hiperosmolară hiperglicemică, p. 814).

Alte forme de diabet

Alte cauze ale diabetului zaharat sunt prezentate în Caseta 21.5. În cele mai multe cazuri, există o cauză evidentă a distrugerii celulelor Ş pancreatice. Unele tulburări dobândite, în special alte boli endocrine, cum ar fi acromegalia (p. 792) sau sindromul Cushing (p. 773), pot precipita diabetul de tip 2 la indivizii susceptibili.

O serie de boli genetice neobișnuite sunt asociate cu diabetul. În familiile rare, diabetul zaharat este cauzat de defecte ale unei singure gene cu moștenire autosomal dominantă. Aceste subtipuri constituie mai puțin de 5% din toate cazurile de diabet și se prezintă de obicei ca „diabet cu debut la maturitate al tinerilor” (MODY), adică nenecesar insulină.

INVESTIGAȚII

Diabet de tip 1

• Mediate imun

• Idiopat

Diabet de tip 2

Alte tipuri specifice

Defecte genetice ale funcției celulei p (vezi caseta 21.6)

Defecte genetice ale acțiunii insulinei (de exemplu spiridus, lipodistrofii)

Boală pancreatică (de exemplu pancreatită, pancreatectomie, boală neoplazică, fibroză chistică, hemocromatoză, pancreatopatie fibrocalculoasă)

Producția endogenă în exces de antagoniști hormonali ai insulinei, de ex

Hormon de creștere - acromegalie

Glucocorticoizi - sindromul Cushing

Glucagon - glucagonom

Catecolamine - feocromocitom

Hormoni tiroidieni - tireotoxicoză

induse de medicamente (de exemplu, corticosteroizi, diuretice tiazidice, fenitoină)

Forme mai puțin frecvente de diabet mediat imun (de exemplu, sindromul IPEX (imunodysregulation polyendocrinopathy X))

Asociat cu sindroame genetice (de ex. sindromul Down; sindromul Klinefelter; sindromul Turner; DIDMOAD (sindromul Wolfram) - diabet insipid, diabet zaharat, atrofie optică, surditate nervoasă; ataxie Friedreich; distrofie miotonică)

Diabetul gestațional

Diabet zaharat monogen: diabet zaharat la maturitate la tineri (MODY)

Defect funcțional Tip principal* Gene mutantă*

Sensoarea glucozei celulelor P MODY2 GCK

Punctul de referință pentru eliberarea bazală de insulină este modificat, determinând o glicemie ridicată, dar suficientă insulină este eliberată după mese. Ca urmare, HbA1c este adesea normală, iar complicațiile microvasculare sunt rare. Tratamentul este rareori necesar

MODY3 HNF-la transcripțional pentru celule P

regulament MODY5 HNF-ip

MODY1 HNF-4a

Diabetul se dezvoltă în perioada adolescenței/începutul vârstei adulte și poate fi gestionat cu dietă și tablete timp de mulți ani, dar în cele din urmă este necesar tratamentul cu insulină. Formele HNF-1a și 4a răspund deosebit de bine la medicamentele sulfonilureice. Toate tipurile sunt asociate cu complicații microvasculare. Mutațiile HNF-1 p cauzează, de asemenea, chisturi renale și insuficiență renală

*Alte mutații ale genelor au fost găsite în cazuri rare. Pentru mai multe informații, consultați http://diabetesgenes.org.

diabet zaharat care se prezintă înainte de vârsta de 25 de ani (caseta 21.6). Foarte rar, diabetul se poate dezvolta la naștere sau imediat după naștere. Acest diabet neonatal este de obicei de origine genetică, cu 50% din cauza mutațiilor în canalul KATP al celulei p pancreatice care provoacă deficit de insulină și cetoacidoză diabetică. Cu toate acestea, medicamentele sulfonilureice depășesc defectul de semnalizare a canalului de potasiu, astfel încât terapia cu insulină nu este necesară în aceste cazuri.

Testarea urinei

Glucoză

Testarea urinei pentru glucoză cu joje este o procedură obișnuită de screening pentru detectarea diabetului. Dacă este posibil, testarea trebuie efectuată pe urina trecută la 1-2 ore după masă pentru a maximiza sensibilitatea. Glicozuria justifică întotdeauna o evaluare suplimentară prin teste de sânge (vezi mai jos). Cel mai mare dezavantaj al măsurării glucozei urinare este variația individuală a pragului renal pentru glucoză. Cea mai frecventă cauză a glicozuriei este un prag renal scăzut, care este frecvent în timpul sarcinii și la tineri; „glicozuria renală" rezultată este o afecțiune benignă fără legătură cu diabetul. Un alt dezavantaj este că unele medicamente (cum ar fi antibioticele p-lactamice, levodopa și salicilații) pot interfera cu testele de glucoză în urină.

Cetone

Corpii cetonici pot fi identificați prin reacția nitroprusiată, care măsoară acetoacetatul, folosind fie tablete, fie rije. Cetonuria poate fi întâlnită la persoanele normale care au postit sau au făcut exerciții fizice intense pentru perioade lungi de timp, care au vărsat în mod repetat sau care au urmat o dietă bogată în grăsimi și săracă în carbohidrați. Prin urmare, cetonuria nu este patognomonică a diabetului, dar, dacă este asociată cu glicozurie, diagnosticul de diabet este foarte probabil. În cetoacidoza diabetică (p. 811), cetonele pot fi detectate și în plasmă folosind bețișoare de test (vezi mai jos).

Proteină

Testarea standard cu joja pentru albumină detectează albumina urinară la concentrații mai mari de 300 mg/L, dar cantități mai mici (microalbuminurie, vezi Caseta 17.13, p. 476) pot fi măsurate numai utilizând rije de albumină specifice sau prin măsurători biochimice cantitative de laborator. Microalbuminuria sau proteinuria, în absența infecției tractului urinar, este un indicator important al nefropatiei diabetice și/sau riscului crescut de boală macrovasculară (p. 830).

Teste de sânge

Glucoză

Testarea de laborator a glucozei în sânge se bazează pe o reacție enzimatică (glucozooxidază) și este ieftină, de obicei automatizată și foarte fiabilă. Cu toate acestea, nivelurile de glucoză din sânge depind de dacă pacientul a mâncat recent, de aceea este important să se ia în considerare circumstanțele în care a fost prelevată proba de sânge.

Glicemia poate fi măsurată și cu bețișoare colorimetrice sau alte teste, care sunt adesea citite cu un contor electronic portabil. Acestea sunt utilizate pentru testarea capilară (înțepătura cu degetul) pentru a monitoriza tratamentul diabetului (p. 810). Există o dezbatere cu privire la dacă automonitorizarea la persoanele cu diabet zaharat de tip 2 îmbunătățește controlul glicemic. Multe țări oferă acum automonitorizare doar persoanelor

cu diabet de tip 2 care iau terapie cu insulină. Pentru a pune diagnosticul de diabet, concentrația de glucoză din sânge trebuie estimată folosind o metodă de laborator precisă, mai degrabă decât o tehnică portabilă.

Concentrațiile de glucoză sunt mai mici în sângele venos decât în sângele arterial sau capilar (înțepătura de degete). Concentrațiile de glucoză din sângele întreg sunt mai mici decât concentrațiile plasmatice, deoarece celulele roșii din sânge conțin relativ puțină glucoză. Valorile plasmatice venoase sunt de obicei cele mai fiabile în scopuri de diagnostic (Casele 21.10 și 21.11).

Cetone

Monitorizarea cetonelor din sânge este din ce în ce mai disponibilă. Măsurătorile cetonelor urinare descrise mai sus sunt semicantitative, dificil de efectuat și retrospective (adică urina s-a acumulat pe parcursul mai multor ore) și nu măsoară cetona majoră din sânge în timpul cetoacidozei diabetice (DKA), beta-hidroxibutirat (Ş-OHB). Monitorizarea cetonelor din sânge total detectează Ş-OHB și este utilă pentru a ajuta la ajustarea insulinei în timpul bolii intercurente sau hiperglicemiei susținute pentru a preveni sau detecta CAD. Monitorizarea cetonelor din sânge este, de asemenea, utilă în monitorizarea rezoluției DKA la pacienții spitalizați (caseta 21.7).

21.7 Interpretarea măsurătorilor cetonelor din sângele capilar

Hemoglobina glicată

Hemoglobina glicată oferă o măsură precisă și obiectivă a controlului glicemic integrat pe o perioadă de la săptămâni până la luni.

În diabet, atașarea covalentă lentă neenzimatică a glucozei la hemoglobină (glicație) crește cantitatea din fracția HbA1 (HbA1c) față de hemoglobina adultă neglicata (HbA0). Aceste fracții pot fi separate prin cromatografie; laboratoarele pot raporta hemoglobina glicata ca hemoglobina glicata totala (GHb), HbA1 sau HbA1c. În majoritatea țărilor, HbA1c este măsurarea preferată. Rata de formare a HbA1c este direct proporțională cu concentrația de glucoză din sânge din mediul ambiant; o creștere de 1% a HbA1c corespunde unei creșteri medii aproximative de 2 mmol/L (36 mg/dL) a glicemiei. Deși concentrația de HbA1c reflectă controlul integrat al glicemiei pe durata de viață a eritrocitelor (120 de zile), HbA1c este cel mai sensibil la modificările controlului glicemic care apar în luna înainte de măsurare.

Pentru măsurarea HbA1c sunt utilizate diferite metode de testare, dar majoritatea laboratoarelor au raportat valorile HbA1c (ca %) aliniate cu intervalul de referință care a fost utilizat în Studiul pentru controlul și complicațiile diabetului (DCCT).

21.8 Conversia între unitățile DCCT și IFCC pentru HbA1c

Pentru a permite comparații la nivel mondial ale valorilor HbA1c, Federația Internațională de Chimie Clinică și Medicină de Laborator (IFCC) a dezvoltat o metodă standard; Valorile HbA1c standardizate IFCC sunt raportate în mmol/mol. În 2011, multe țări au adoptat metoda de referință IFCC (caseta 21.8).

Estimările HbA1c pot fi diminuate în mod eronat în anemie sau în timpul sarcinii și pot fi dificil de interpretat cu unele metode de testare la pacienții care au uremie sau hemoglobinopatie.

PREZENTAREA PROBLEME ÎN DIABETUL MELLITUS

Hiperglicemie nou descoperită

Hiperglicemia este o anomalie biochimică foarte frecventă. Este frecvent detectată în analiza biochimică de rutină a pacienților asimptomatici, în urma testării de rutină a urinei cu ritonă care arată glicozurie sau în timpul unei boli severe („hiperglicemie de stres"). Alternativ, hiperglicemia se poate prezenta cu simptomele descrise în Caseta 21.9. Ocazional, pacienții se prezintă ca urgență cu decompensare metabolică acută (vezi mai jos). Obiectivele cheie sunt de a stabili dacă pacientul are diabet și, dacă da, ce tip de diabet este și cum ar trebui tratat.

Stabilirea diagnosticului de diabet

Glicemia poate fi clasificată în trei categorii: normală, afectată (pre-diabet) și diabet (casetele 21.10 și 21.11). Limita de glucoză care definește diabetul se bazează pe nivelul peste care există un risc semnificativ de complicații microvasculare (retinopatie, nefropatie, neuropatie). Persoanele clasificate ca având pre-diabet au niveluri de glucoză din sânge care prezintă un risc neglijabil de complicații microvasculare, dar au un risc crescut de a dezvolta diabet. De asemenea, deoarece există un risc continuu de apariție a bolilor macrovasculare (aterom al vaselor de sânge mari conducte) cu creșterea glicemiei în populație, persoanele cu prediabet au risc crescut de boli cardiovasculare (infarct miocardic, accident vascular cerebral și boală vasculară periferică).

Când o persoană are simptome de diabet, diagnosticul poate fi confirmat fie cu o glicemie a jeun

7,0 mmol/L (126 mg/dL) sau o glucoză aleatorie

11,1 mmol/L (200 mg/dL) (vezi Caseta 21.10). Persoanele asimptomatice ar trebui să aibă un al doilea test de confirmare. Diabetul nu trebuie diagnosticat pe baza rezultatelor glicemiei capilare. Orientările Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) (2011) au introdus utilizarea HbA1c pentru diagnosticarea diabetului, cu o HbA1c IFCC de peste 48 mmol/mol fiind, de asemenea, diagnostic.

Prediabetul poate fi diagnosticat fie ca „alterarea glicemiei a jeun” (IFG), pe baza unui rezultat al glicemiei plasmatice a jeun, fie „alterarea toleranței la glucoză” (IGT), pe baza rezultatelor testului de toleranță la glucoză orală de 2 ore (OGTT; vezi Caseta 21.11). Pacienții cu prediabet trebuie avertizați cu privire la riscul lor de progresie spre diabet, să li se acorde sfaturi despre modificarea stilului de viață pentru a reduce acest risc (ca și în cazul diabetului de tip 2, p. 820) și să li se asigure un management agresiv al factorilor de risc cardiovascular, cum ar fi hipertensiunea arterială și dislipidemia.

La unii oameni, un rezultat anormal al glicemiei este observat în condiții care impun o povară asupra celulelor P pancreatice, de exemplu în timpul sarcinii, infecției, infarctului miocardic sau alt stres sever, sau în timpul tratamentului cu medicamente diabetogene, cum ar fi corticosteroizii. Această „hiperglicemie de stres” dispare de obicei după ce boala acută s-a rezolvat. Cu toate acestea, glicemia ar trebui remăsurată și un OGTT va arăta adesea persistența unei toleranțe afectate la glucoză.

Criteriile de diagnostic recomandate pentru diabetul în sarcină sunt mai stricte decât cele pentru subiecții care nu sunt gravide (vezi Caseta 21.23, p. 817). Femeile însărcinate cu toleranță anormală la glucoză trebuie trimise de urgență la o unitate de specialitate pentru evaluare completă.

Sete, gură uscată

poliurie

Nocturie

Oboseală, oboseală, letargie

Modificarea greutății (de obicei scădere în greutate)

Încețoșarea vederii

Prurit vulva, balanită (candidoză genitală)

Greață

Când un diagnostic de diabet este confirmat, alte investigații ar trebui să includă ureea plasmatică, creatinina și electroliții, lipidele, testele funcției hepatice și tiroidiene și testele de urină pentru cetone, proteine sau microalbuminurie.

Evaluare clinică și clasificare

Hiperglicemia provoacă o mare varietate de simptome (vezi Caseta 21.9). Caracteristicile clinice clasice ale celor două tipuri principale de diabet sunt comparate în Caseta 21.12. Simptomele de sete, poliurie, nicturie și pierdere rapidă în greutate sunt proeminente în diabetul de tip 1, dar sunt adesea absente la pacienții cu diabet de tip 2, dintre care mulți sunt asimptomatici sau au plângeri nespecifice, cum ar fi oboseala cronică și starea de rău. Diabetul necontrolat este asociat

Cum se efectuează un test oral de toleranță la glucoză (OGTT)

Ce pacienți să testeze

Glicemia plasmatică a jeun 6,1-7,0 mmol/L (110-126 mg/dL)

Incertitudine cu privire la diagnosticul de diabet

Pregătirea înainte de testare

Dieta nerestricționată cu carbohidrați timp de 3 zile

Postit peste noapte timp de cel puțin 8 ore

Odihnește-te 30 de minute

Rămâneți așezat pe toată durata testului, fără fumat

Prelevarea de probe

Măsurați glicemia înainte și 2 ore după o băutură orală de glucoză de 75 g

Interpretare (glucoza plasmatica venoasa)

cu o susceptibilitate crescută la infecții și pacienții pot prezenta sepsis cutanat (furuncule) sau candidoză genitală și se pot plânge de prurit vulva sau balanită.

În timp ce diferența dintre diabetul de tip 1 și tip 2 este de obicei evidentă, apare suprapunerea, în special în ceea ce privește vârsta la debut, durata simptomelor și istoricul familial. Există mulți pacienți la care tipul de diabet nu este imediat evident. De exemplu, pacienții cu diabet de tip 2 pot prezenta o scădere în greutate marcată și rapidă și chiar cetoacidoză diabetică, iar diabetul de tip 2 este din ce în ce mai diagnosticat la copii și adulți tineri. Diabetul de tip 1 poate apărea la orice vârstă, nu doar la persoanele mai tinere, și se poate dezvolta mai insidios; prezența autoanticorpilor pancreatici confirmă diagnosticul de diabet zaharat de tip 1 cu debut lent, denumit diabet autoimun latent al adulților (LADA). Autoanticorpii pancreatici sunt detectabili la titru mare la 80-90% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 1, astfel încât un rezultat negativ ar trebui să determine luarea în considerare a altor etiologii. Alte cauze ale diabetului (vezi Caseta 21.5, p. 807), cum ar fi MODY, nu

trebuie uitate, în special la cei care se prezintă în copilărie sau ca adulți tineri. Un istoric de boală pancreatică, în special la pacienții cu antecedente de exces de alcool, face ca deficiența de insulină să fie mai probabilă. Uneori, clasificarea definitivă a tipului de diabet se face abia mai târziu, odată ce istoria naturală sau receptivitatea la diferite terapii devine evidentă.

Semnele fizice la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 la diagnosticare depind de modul de prezentare. În populațiile occidentale, peste 80% sunt supraponderali, iar obezitatea este adesea centrală (truncală sau abdominală). Obezitatea este mult mai puțin evidentă la asiatici. Hipertensiunea arterială este prezentă la cel puțin 50% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Deși dislipidemia este, de asemenea, frecventă, leziunile cutanate precum xantelasma și xantoamele eruptive sunt rare. Un număr tot mai mare de pacienți prezintă acum NAFLD, de obicei identificați prin valorile crescute ale transaminazelor din sânge, dar pot avea și hepatomegalie non-sensibilă.

management

Scopurile managementului sunt de a îmbunătăți simptomele hiperglicemiei și de a minimiza riscurile de complicații microvasculare și macrovasculare pe termen lung. Metodele de tratament pentru diabet includ modificarea dietei/modul de viață, medicamente antidiabetice orale și terapii injectabile. Acestea sunt descrise în detaliu la pagina 821. La pacienții cu suspiciune de diabet de tip 1, este necesar un tratament urgent cu insulină și de obicei este necesară trimiterea promptă la un specialist. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 suspectat, terapia de primă linie implică sfaturi despre modificarea dietei și a stilului de viață. Medicamentele antidiabetice orale sunt adăugate de obicei la cei care nu ating țintele glicemice ca urmare sau care au hiperglicemie simptomatică severă la diagnostic și o HbA1c ridicată. Cu toate acestea, liniile directoare din unele țări sunt de a introduce medicamente imediat după diagnosticarea diabetului, fără a aștepta să evalueze impactul modificărilor dietei și stilului de viață.

În paralel cu tratamentul hiperglicemiei, alți factori de risc pentru complicațiile diabetului trebuie abordați, inclusiv tratamentul hipertensiunii (p. 609) și dislipidemiei (p. 456) și sfaturi privind renunțarea la fumat (p. 100).

Educarea pacientilor

Este esențial ca persoanele cu diabet să își înțeleagă tulburarea și să învețe să gestioneze toate aspectele gestionării lor cât mai cuprinzător și rapid posibil. În mod ideal, acest lucru poate fi realizat de o echipă multidisciplinară (medic, dietetician, asistent medical specializat și podiatru) în ambulatoriu. Pentru cei cu diabet zaharat de tip 2 nou diagnosticat, educația structurată poate fi oferită în grupuri de educatori instruiți. Cei care necesită insulină trebuie să învețe cum să măsoare dozele de insulină cu precizie cu o seringă de insulină sau un dispozitiv stilou injector, cum să injecteze și cum să ajusteze doza pe baza valorilor glicemiei și în relație cu factori precum exercițiile fizice, boala și hipoglicemia episodică. Prin urmare, ei trebuie să dobândească cunoștințe practice despre diabet, să fie familiarizați cu simptomele hipoglicemiei (vezi Caseta 21.19, p. 815) și să aibă

acces imediat la sfaturi medicale atunci când este nevoie. Trebuie furnizate informații despre conducere (reglementări legale naționale și măsuri practice de siguranță, Caseta 21.13). Oferirea acestei educații este consumatoare de timp, dar esențială pentru ca pacienții să desfășoare activități normale în siguranță, menținând în același timp un control bun.

Autoevaluarea controlului glicemic

La persoanele cu diabet zaharat de tip 2, de obicei, nu este necesară autoevaluarea regulată a glicemiei, cu excepția cazului în care pacientul este tratat cu insulină sau prezintă risc de hipoglicemie în timpul tratamentului cu sulfoniluree. Testarea glicemiei poate fi folosită pentru auto-educare (adică pentru a demonstra modul în care diferitele regimuri alimentare și exerciții fizice afectează glicemia) și poate fi utilă în bolile acute. Țintele de glicemie variază în funcție de circumstanțele individuale, dar, în general, valorile înainte de masă între 4 și 7 mmol/L (72 și 126 mg/dL) și valorile la 2 ore după masă între 4 și 8 mmol/L reprezintă un control optim.

Pacienții tratați cu insulină ar trebui să fie învățați cum să-și monitorizeze propria glicemie folosind contoare capilare de glucoză din sânge. Cunoașterea imediată a nivelurilor de glucoză din sânge poate fi folosită de pacienți pentru a-și ghida doza de insulină și pentru a gestiona exercițiile și bolile. Acest lucru poate fi

Diabet și conducere

Reglementările privind licențele variază considerabil de la o țară la alta. În Marea Britanie, diabetul care necesită terapie cu insulină sau orice complicație care ar putea afecta conducerea ar trebui să fie declarat la Agenția de autorizare a șoferilor și a vehiculelor; permisele de conducere obișnuite sunt „restricționate pe perioadă” pentru șoferii tratați cu insulină; și licențele profesionale (vehicule mari de marfă și vehicule de serviciu public) pot fi acordate, dar necesită îndeplinirea unor criterii foarte stricte

Principalul risc pentru performanța de conducere este hipoglicemia. Deficiența vizuală și alte complicații pot cauza ocazional probleme

Șoferii diabetici tratați cu insulină ar trebui:

Verificați glicemia înainte de a conduce și la 2 ore în timpul călătoriilor lungi

Păstrați o cantitate accesibilă de carbohidrați cu acțiune rapidă în vehicul

Luați gustări sau mese regulate în timpul călătoriilor lungi

Opriți conducerea dacă se dezvoltă hipoglicemie

Abține-te de la conducere până la cel puțin 45 de minute după tratamentul hipoglicemiei (recuperarea întârziată a funcției cognitive) Purtați documentul de identificare în caz de vătămare

Testarea urinei pentru glucoză nu este recomandată deoarece variabilitatea pragului renal înseamnă că unii pacienți cu control glicemic inadecvat nu vor găsi glucoză în urină.

Supravegherea pe termen lung a diabetului

Diabetul este o tulburare complexă care progresează în severitate în timp, astfel încât persoanele cu diabet ar trebui să fie consultate la intervale regulate pentru restul vieții, fie la o clinică specializată pentru diabetici, fie la asistența medicală primară, unde sunt disponibile facilități și personalul este instruit în îngrijirea diabetului. O listă de verificare pentru vizitele de urmărire este prezentată în Caseta 21.14. Frecvența vizitelor este variabilă, variind de la săptămânal în timpul sarcinii până la anual în cazul pacientelor cu diabet zaharat de tip 2 bine controlat.

Scopuri terapeutice

HbA1c țintă depinde de fiecare pacient. La începutul diabetului zaharat (adică pacienții tratați prin dietă sau cu unul sau doi agenți orali), poate fi adecvată o țintă de 48 mmol/mol (6,5%) sau mai puțin. Cu toate acestea, o țintă mai mare de 58 mmol/mol (7,5%) poate fi mai adecvată la vârstnici

Stres sau depresie

Sănătatea sexuală

Fumatul • Exerciții fizice

Consumul de alcool

Greutatea corporală și IMC

Tensiunea arterială

țintă individualizată de 130-140/70-80 mmHg, în funcție de factorii de risc și prezența nefropatiei

Analiza urinei

Analizați specimenul de post pentru glucoză, cetone, albumină (atât macro-, cât și micro-albuminurie)

Biochimie

Funcția renală, hepatică și tiroidiană

Profilul lipidic și riscul cardiovascular estimat pe 10 ani pentru a ghida necesitatea terapiei hipolipemiante (p. 581)

Controlul glicemic

hemoglobină glicată (HbA1c); țintă individualizată între 48 și 58 mmol/mol (6,5 și 7,5%)

Inspecția înregistrării de monitorizare a glicemiei la domiciliu (dacă este efectuată de pacient)

Episoade de hipoglicemie

Numărul și cauza evenimentelor severe (care necesită asistență pentru tratament) și frecvența episoadelor ușoare (autotratate) și a hipoglicemiei biochimice

Conștientizarea hipoglicemiei

Sfaturi de conducere

Evaluarea locurilor de injectare dacă este tratat cu insulină

Examinarea ochilor

Acuități vizuale (aproape și la distanță)

Oftalmoscopie (cu pupilele dilatate) sau fotografie digitală

Examinarea membrelor inferioare și a picioarelor

Evaluarea riscului piciorului (p. 799)

pacienți cu boli cardiovasculare preexistente sau cei tratați cu insulină și, prin urmare, cu risc de hipoglicemie. În general, beneficiile HbA1c țintă mai scăzute (în primul rând un risc mai scăzut de boală microvasculară) trebuie să fie cântărite față de orice risc crescut (în primul rând hipoglicemie la pacienții tratați cu insulină). Diabetul de tip 2 este de obicei o afecțiune progresivă (Fig. 21.7), cu excepția cazului în care există modificări majore ale regimului alimentar și ale stilului de viață, astfel încât, de obicei, este nevoie de creșterea medicației pentru diabet zaharat în timp pentru a atinge ținta individualizată a HbA1c.

La persoanele cu diabet zaharat de tip 2, este de obicei necesar tratamentul hipertensiunii arteriale coexistente și al dislipidemiei. Acest lucru poate fi decis prin evaluarea riscului absolut al unui eveniment de boală cardiovasculară (p. 581) și ajustarea țintelor la circumstanțele individuale. Ținta pentru tensiunea arterială este de obicei sub 140/80 mmHg, deși unele recomandări sugerează 130/80 mmHg. Pentru scăderea lipidelor, există o reducere a riscului cardiovascular chiar și cu niveluri normale de colesterol, dar terapia cu statine este de obicei recomandată atunci când riscul de eveniment cardiovascular la 10 ani este de cel puțin 20%. Ca regulă generală, aceasta înseamnă că orice persoană cu diabet zaharat de tip 2 care are peste 40 de ani ar trebui să primească o statină, indiferent de nivelul inițial al colesterolului. Unele ghiduri nu sugerează un nivel țintă odată ce pacientul

a început să ia o statină, dar altele sugerează un colesterol total mai mic de 4,0 mmol/L (~150 mg/dL) și un colesterol LDL mai mic de 2,0 mmol/L (~75 mg/dL). Ținte similare sunt adecvate în diabetul de tip 1, deși există o lipsă de date din studiile clinice în acest grup.

Cetoacidoza diabetica

Cetoacidoza diabetică (DKA) este o urgență medicală și rămâne o cauză serioasă de morbiditate, în principal la persoanele cu diabet zaharat de tip 1. Mortalitatea este scăzută în Marea Britanie (aproximativ 2%), dar rămâne ridicată în țările în curs de dezvoltare și în rândul pacienților care nu sunt internați în spital. Mortalitatea în CAD este cauzată cel mai frecvent la copii și adolescenți de edem cerebral și la adulți de hipokaliemie, sindrom de detresă respiratorie acută și

stări comorbide, cum ar fi infarctul miocardic acut, sepsisul sau pneumonia.

CAD este caracteristică diabetului de tip 1 (vezi Caseta 21.12) și este adesea problema prezentă la pacienții nou diagnosticați. Cu toate acestea, un număr tot mai mare de pacienți care se prezintă cu DKA au diabet zaharat de tip 2. Acest lucru pare să fie deosebit de răspândit în populațiile afro-americane și hispanice. În diabetul zaharat de tip 1, DKA poate fi precipitată de o boală intercurente din cauza eșecului de a crește doza de insulină în mod corespunzător pentru a compensa răspunsul la stres. Uneori, nu există dovezi ale unei infecții precipitate și DKA se dezvoltă din cauza erorilor de autogestionare. La pacienții tineri cu episoade recurente de CAD, până la 20% pot avea probleme psihologice complicate de tulburări de alimentație.

Patogeneza

O înțelegere clară a bazei biochimice și a patofiziologiei DKA este esențială pentru tratamentul eficient al acesteia (vezi Fig. 21.5, p. 804). Caracteristicile biochimice cardinale sunt:

hipercetonemie (> 3 mmol/L) și cetonurie

(mai mult de 2+ pe bastonașe de urină standard)

hiperglicemie (glicemie > 11 mmol/L

(~200 mg/dL))

acidoză metabolică (bicarbonat venos

< 15 mmol/L și/sau pH venos < 7,3).

Hiperglicemia determină o diureză osmotică profundă care duce la deshidratare și pierderi de electroliți, în special de sodiu și potasiu. Pierderea de potasiu este exacerbată de hiperaldosteronismul secundar ca urmare a perfuziei renale reduse. Cetoza rezultă din

deficiența de insulină, exacerbată de catecolaminele crescute și alți hormoni de stres, ceea ce duce la o lipoliză nerestricționată și la furnizarea de FFA pentru cetogeneza hepatică. Când aceasta depășește capacitatea de a metaboliza cetonele acide, acestea se acumulează în sânge. Acidoza metabolică rezultată forțează ionii de hidrogen în celule, înlocuind ionii de potasiu.

Pierderea medie de lichid și electroliți în CAD moderat severă la un adult este prezentată în Caseta 21.15. Aproximativ jumătate din deficitul total de apă din corp este derivat din compartimentul intracelular și apare relativ timpuriu în dezvoltarea acidozei cu relativ puține caracteristici clinice; restul reprezintă pierderea de lichid extracelular susținută în mare parte în etapele ulterioare, când are loc o contracție marcată a volumului lichidului extracelular, cu hemoconcentrare, o scădere a volumului sanguin și în final o scădere a tensiunii arteriale cu ischemie renală și oligurie asociate.

Fiecare pacient cu DKA are depleție de potasiu, dar concentrația plasmatică de potasiu oferă foarte puține indicații despre deficitul total al corpului. Potasiul plasmatic poate fi chiar crescut inițial din cauza pierderii disproporționate de

Pierderea medie de lichide și electroliți în cetoacidoza diabetică adulților de severitate moderată

Apa: 6 L "

Sodiu: 500 mmol

Clorura: 400 mmol

Potasiu: 350 mmol -apă, catabolismul proteinelor și glicogenului și deplasarea potasiului din compartimentul intracelular de către ionii H+. Cu toate acestea, la scurt timp după începerea tratamentului, este probabil să existe o scădere abruptă a potasiului plasmatic din cauza diluării potasiului extracelular prin administrarea de fluide intravenoase, mișcării potasiului în celule induse de insulină și pierderii renale continue de potasiu.

Mărimea hiperglicemiei nu se corelează cu severitatea acidozei metabolice; creșterea moderată a glicemiei poate fi asociată cu cetoacidoză care pune viața în pericol. În unele cazuri predomină hiperglicemia, iar acidoza este minimă, pacienţii prezentându-se în stare hiperosmolară (p. 814).

Evaluare clinică

Caracteristicile clinice ale cetoacidozei sunt enumerate în Caseta 21.16. În cazul fulminant, trăsăturile izbitoare sunt cele ale epuizării sărate și apei, cu pierderea turgenței pielii, limbii blană și buzelor crăpate, tahicardie, hipotensiune arterială și scăderea presiunii intraoculare. Respirația poate fi profundă și oftată, respirația este de obicei fetidă și poate fi evident mirosul dulce și răutăcios de acetonă. Pot fi prezente apatie mentală, confuzie sau un nivel redus de conștient, deși coma este mai puțin frecventă. Într-adevăr, un pacient cu

cetoacidoză periculoasă care necesită tratament urgent poate intra în cabinetul de consultații. Din acest motiv, termenul „cetoacidoză diabetică" este de preferat „comă diabetică", ceea ce înseamnă că nu există urgență până când inconștiența apare. De fapt, este imperativ ca tratamentul energetic să fie început cât mai devreme posibil.

Durerea abdominală este uneori o caracteristică a DKA, în special la copii, iar vărsăturile sunt frecvente. Amilaza serică poate fi crescută, dar rareori indică pancreatită coexistentă. La pacienții infectați, pirexia poate să nu fie prezentă inițial din cauza vasodilatației secundare acidozei.

Investigatii

Următoarele sunt importante, dar nu trebuie să întârzie instituirea lichidului intravenos și înlocuirea insulinei:

Sânge venos: pentru uree și electroliți, glucoză și bicarbonat (acidoza severă este indicată de un bicarbonat de plasmă venoasă < 12 mmol/L).

Analiza urinei sau a sângelui pentru cetone (p. 807).

ECG.

Screening de infecție: hemoleucograma completă, cultură de sânge și urină, proteină C reactivă, radiografie toracică. Deși leucocitoza apare invariabil în CAD, aceasta reprezintă un răspuns la stres și nu indică neapărat infecție.

management

CAD este o urgență medicală care trebuie tratată în spital, de preferință într-o zonă cu dependență ridicată. Dacă este disponibilă, echipa de specialiști în diabet ar trebui să fie implicată. Revizuirea clinică și biochimică periodică este esențială, în special în primele 24 de ore de tratament. Ghidurile pentru gestionarea DKA sunt prezentate în Caseta 21.17.

Insulină

Se recomandă o perfuzie intravenoasă de insulină cu doză fixă de 0,1 U/kg greutate corporală/oră (vezi Caseta 21.17). În mod excepțional, dacă administrarea intravenoasă nu este fezabilă, insulina solubilă poate fi administrată prin injecție intramusculară (doză de încărcare de 10-20 U, urmată de 5 U oră), sau un analog de insulină cu acțiune rapidă poate fi administrat la oră prin injecție subcutanată (inițial 0,3 U/kg greutate corporală, apoi 0,1 U la oră). Concentrația de glucoză din sânge ar trebui să scadă cu 3-6 mmol/L (aproximativ 55-110 mg/dL) pe oră, sau concentrațiile de cetone din sânge să scadă cu cel puțin 0,5 mmol/L/oră. Trebuie evitată o scădere mai rapidă a glicemiei, deoarece aceasta ar putea precipita hipoglicemia și complicația gravă a edemului cerebral, în special la copii. Eșecul de scădere a glicemiei în termen de 1 oră de la începerea perfuziei de insulină trebuie să

conducă la o reevaluare a dozei de insulină. Cetoza, deshidratarea, acidemia, infecția și stresul se combină pentru a produce rezistență severă la insulină în unele cazuri, dar majoritatea vor răspunde la un regim cu doze mici de insulină. Când glicemia a scăzut, se introduce infuzia de dextroză 10% și infuzia de insulină a continuat să încurajeze absorbția de glucoză în celule și restabilirea metabolismului normal. În ultimii ani, a devenit, de asemenea, din ce în ce mai frecventă continuarea utilizării analogilor de insulină cu acțiune prelungită administrate subcutanat în timpul managementului inițial al DKA; aceasta oferă insulină de fond pentru atunci când insulina intravenoasă este întreruptă.

Restabilirea regimului obișnuit de insulină, prin injecție subcutanată, nu trebuie instituită până când pacientul este stabil din punct de vedere biochimic și este capabil să mănânce și să bea în mod normal.

Înlocuirea lichidului

La adulți, se recomandă înlocuirea rapidă a lichidelor în primele ore (ca în caseta 21.17). Se recomandă prudență la copii și adulți tineri din cauza riscului de edem cerebral. Majoritatea ghidurilor actuale favorizează corectarea deficitului de lichid extracelular cu soluție salină izotonică (clorură de sodiu 0,9%). Dacă sodiu plasmatic este mai mare de 155 mmol/L, inițial poate fi utilizată soluție salină 0,45%.

Potasiu

Monitorizarea atentă a potasiului este esențială pentru gestionarea cetoacidozei diabetice, deoarece pot apărea atât hipopotasemie, cât și hiperkaliemie și pot pune viața în pericol. De obicei, înlocuirea cu potasiu nu este recomandată cu un litru inițial de lichid, deoarece insuficiența prerenală poate fi prezentă secundar deshidratării. Tratamentul cu clorură de sodiu 0,9% cu clorură de potasiu 40 mmol/L este recomandat dacă potasiul seric este sub 5,5 mmol/L și pacientul urinează (vezi Caseta 21.17). Dacă potasiul scade sub 3,5 mmol/L, regimul de înlocuire a potasiului trebuie revizuit. Ritmul cardiac trebuie monitorizat în CAD severă din cauza riscului de aritmie cardiacă indusă de electroliți.

Bicarbonat

Înlocuirea adecvată a lichidelor și a insulinei ar trebui să rezolve acidoza. Utilizarea terapiei intravenoase cu bicarbonat nu este recomandată în prezent. Acidoza poate reflecta un răspuns adaptativ, îmbunătățind livrarea de oxigen către țesuturi, și astfel bicarbonatul excesiv poate induce o creștere paradoxală a acidozei lichidului cefalorahidian și a fost implicată în patogeneza edemului cerebral la copii și adulți tineri.

Stare hiperglicemică hiperosmolară

Starea hiperosmolară hiperglicemică (HHS) se caracterizează prin hiperglicemie severă (> 30 mmol/L (600 mg/dL)), hiperosmolalitate (osmolalitate seric > 320 mOsm/kg) și deshidratare în absența hipercetonemiei semnificative (< 3 mmol/L) sau acidoză >71, mmol/L (bicarbonate >71, mH > 320 mOsm/kg). Anterior a fost denumită comă hiperosmolară non-cetotică (HONK), dar, ca și în DKA, coma nu este invariabilă. Ca și în cazul CAD, există glicozurie, care duce la o diureză osmotică, cu pierderi de apă, sodiu, potasiu și alți electroliți. Cu toate acestea, în HHS, hiperglicemia se dezvoltă de obicei pe o perioadă mai lungă (de câteva zile până la săptămâni), provocând hiperglicemie mai profundă și deshidratare (pierderea de lichide poate fi de 10-22 litri la o persoană care cântărește 100 kg). Motivul pentru care pacienții cu HHS nu dezvoltă cetoacidoză semnificativă este neclar, deși s-a speculat că nivelurile de insulină pot fi prea scăzute pentru a stimula absorbția de glucoză în țesuturile sensibile la insulină, dar încă suficiente pentru a preveni lipoliza și cetogeneza ulterioară. Poate apărea o imagine mixtă a HHS și DKA.

Deși apare de obicei la vârstnici, HHS este din ce în ce mai întâlnit la adulții mai tineri. Factorii precipitanți obișnuiți includ infecția, infarctul miocardic, evenimentele cerebrovasculare sau terapia medicamentoasă (de exemplu, corticosteroizii). Semnele de prognostic slab includ hipotermie, hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolica < 90 mmHg),

Măsurați sau calculați frecvent osmolalitatea serică

Oferiți înlocuire a lichidului cu clorură de sodiu 0,9% (IV). Utilizare

0,45% clorură de sodiu numai dacă osmolalitatea este în creștere, în ciuda echilibrului fluidic pozitiv. Scăderea țintă a sodiului plasmatic este < 10 mmol/L la 24 de ore

Urmăriți un echilibru pozitiv de lichide de 3-6 L în 12 ore și înlocuirea pierderilor estimate rămase în următoarele 12 ore

Inițiați perfuzia IV de insulină (0,05 U/kg greutate corporală/oră) numai atunci când glicemia nu scade doar cu clorură de sodiu 0,9% SAU dacă există cetonemie semnificativă (3^-hidroxibutirat > 1 mmol/L sau cetone urinare > 2+). Reduceți glicemia cu cel mult 5 mmol/l/h

Tratați condițiile coexistente

Se administrează anticoagulare profilactică

Să presupunem un risc ridicat de ulcerație a piciorului

tahi- sau bradicardie, hipernatremie severă (sodiu > 160 mmol/L), osmolalitate serică > 360 mOsm/kg și prezența altor comorbidități grave. Ratele de mortalitate sunt mai mari decât în CAD - până la 20% în SUA, reflectând vârsta și fragilitatea populației și prezența mai frecventă a comorbidităților.

Principiile terapiei sunt prezentate în Caseta 21.18. Scopurile sunt normalizarea osmolalității, înlocuirea pierderilor de lichide și electroliți și normalizarea glicemiei, prevenind în același timp complicații precum tromboza arterială sau venoasă, edem cerebral și demielinoza pontină centrală (cap. 16). De asemenea, trebuie luate în considerare comorbiditățile; de exemplu, înlocuirea rapidă a lichidului poate precipita insuficiența cardiacă la pacienții cu boală coronariană. Din punct de vedere istoric, managementul HHS a urmat liniile directoare DKA, dar recunoașterea din ce în ce mai mare a diferențelor dintre HHS și DKA a condus la noi abordări în HHS. În special, schimbările rapide ale osmolalității ar trebui evitate prin scheme mai măsurate de înlocuire a fluidelor, care sunt ghidate de calcule în serie ale osmolalității serice. O recomandare cheie este ca soluția de clorură de sodiu 0,9% să fie utilizată numai pentru tratamentul inițial și că insulina este introdusă numai atunci când rata de scădere a glicemiei a scăzut.

Dacă osmolaritatea nu poate fi măsurată frecvent, osmolaritatea poate fi calculată după cum urmează și utilizată ca surogat (pe baza valorilor plasmatice în mmol/L):

Osmolaritatea plasmatică = 2[Na+] + [glucoză] + [uree]

Valoarea normală este de 280-290 mmol/L și starea de conștiență este afectată atunci când este mare (> 340 mmol/L), așa cum se întâmplă de obicei în HHS.

Hipoglicemie

Hipoglicemia (glicemia < 3,5 mmol/L (63 mg/dL)) în diabet rezultă în majoritatea circumstanțelor din terapia cu insulină, mai rar din utilizarea secretagogilor orali de insulină, cum ar fi medicamentele sulfonilureice, și mai rar cu alte medicamente antidiabetice. Când hipoglicemia se dezvoltă la persoanele nediabetice, se numește hipoglicemie „spontană”, ale cărei cauze și investigare sunt descrise la pagina 783. Hipoglicemia poate fi

Cele mai frecvente simptome ale hipoglicemiei

În sănătate, există o serie de mecanisme pentru a asigura menținerea homeostaziei glucozei. Dacă glicemia scade, funcționează trei mecanisme fiziologice primare de apărare: eliberarea endogenă de insulină din celulele P pancreatice este suprimată; eliberarea glucagonului din celulele pancreatice este crescută; iar sistemul nervos autonom este activat, cu eliberare de catecolamine atât sistemic, cât și în interiorul țesuturilor. În plus, hormonii de stres, cum ar fi cortizolul și hormonul de creștere, sunt crescuți în sânge. Aceste acțiuni reduc absorbția

de glucoză în întregul corp și cresc producția hepatică de glucoză, menținând aportul de glucoză a creierului. Persoanele cu diabet zaharat de tip 1 nu pot regla insulina odată ce este injectată subcutanat și astfel continuă să acționeze, în ciuda dezvoltării hipoglicemiei. În plus, în decurs de 5 ani de la diagnostic, majoritatea pacienților își vor pierde capacitatea de a elibera glucagon în special în timpul hipoglicemiei. Se crede că aceasta rezultă în principal din pierderea reglării celulelor a de către celulele P. Aceste două defecte primare înseamnă că hipoglicemia apare mult mai frecvent la persoanele cu diabet de tip 1 și de tip 2 de durată mai lungă.

Evaluare clinică

Simptomele hipoglicemiei (caseta 21.19) cuprind două grupe principale: cele legate de activarea acută a sistemului nervos autonom și cele secundare deprivării de glucoză a creierului (neuroglicopenie). Simptomele hipoglicemiei sunt idiosincratice și diferă în funcție de vârsta și durata diabetului. Hipoglicemia afectează și starea de spirit, inducând o stare de tensiune crescută și energie scăzută. A învăța să recunoască debutul precoce al hipoglicemiei este un aspect important al educației pacienților diabetici tratați cu insulină. Severitatea hipoglicemiei este definită de capacitatea de auto-tratare; Episoadele „ușoare" sunt auto-tratate, în timp ce episoadele „severe" necesită asistență pentru recuperare.

Circumstanțele hipoglicemiei

Factorii de risc și cauzele hipoglicemiei la pacienții care iau medicamente cu insulină sau sulfoniluree sunt enumerați în Caseta 21.20. Hipoglicemia severă poate avea o morbiditate gravă (de exemplu, convulsii, comă, leziuni neurologice focale) și are o mortalitate de până la 4% la pacienții tratați cu insulină. Rareori, moartea subită în timpul somnului apare la pacienții tineri, altfel sănătoși, cu diabet zaharat de tip 1 („sindromul mort în pat") și poate rezulta din aritmia cardiacă indusă de hipoglicemie. Hipoglicemia severă este foarte perturbatoare și afectează multe aspecte ale vieții pacientului, inclusiv angajarea, conducerea (vezi Caseta 21.13, p. 810), călătoriile, sportul și relațiile personale.

Hipoglicemia nocturnă la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 este frecventă, dar adesea nedetectată, deoarece hipoglicemia nu trezește de obicei o persoană din somn. Pacienții pot descrie o calitate slabă a somnului, dureri de cap matinale și vise sau coșmaruri vii, sau un partener poate observa transpirație abundentă, neliniște, spasme sau chiar convulsii. Singura modalitate fiabilă de a identifica această problemă este măsurarea glicemiei în timpul nopții.

Hipoglicemia indusă de efort apare la persoanele cu diabet zaharat bine controlat, tratat cu insulină, deoarece

Autonomic

Transpiraţie

Tremurând

Inima care bate cu putere

Neuroglicopenic

Confuzie

Somnolență

Dificultate de vorbire

Nespecific

Greață

Oboseală

NB Simptomele diferă în funcție de vârstă; copiii prezintă modificări comportamentale (cum ar fi obraznicia sau iritabilitatea), în timp ce persoanele în vârstă prezintă simptome neurologice mai proeminente (cum ar fi tulburări de vedere și ataxie).

Cauzele hipoglicemiei

Masă ratată, întârziată sau inadecvată

Exerciții neașteptate sau neobișnuite

Alcool

Erori în ceea ce privește agenții antidiabetici orali sau doza/programul/administrarea de insulină

Regim de insulină prost conceput, mai ales dacă predispune la hiperinsulinemie nocturnă

Lipohipertrofie la locurile de injectare determinând absorbția variabilă a insulinei

Gastropareză datorată neuropatiei autonome care determină absorbția variabilă a carbohidraților

Malabsorbție, de exemplu boala celiacă

Alte tulburări endocrine nerecunoscute, de exemplu boala Addison

fictiv (indus în mod deliberat)

Alăptarea

Factori de risc pentru hipoglicemie severă

Control strict al glicemiei

Scăderea gradului de conștientizare a hipoglicemiei

Vârsta (foarte tânără și în vârstă)

Durată lungă a diabetului

Dormi

Negativitatea peptidei C (indicând deficit complet de insulină)

Antecedente de hipoglicemie severă

Insuficiență renală

Genetic, de exemplu genotipul enzimei de conversie a angiotensinei (ACE).

de hiperinsulinemie. Suprimarea secreției endogene de insulină pentru a permite producția crescută de glucoză hepatică pentru a satisface cererea metabolică crescută este cheia răspunsului fiziologic normal la efort. În diabetul zaharat tratat cu insulină, nivelurile de insulină pot crește de fapt odată cu exercițiul, datorită îmbunătățirii fluxului sanguin la locul injectării și acest lucru crește riscul de hipoglicemie.

Conștientizarea hipoglicemiei

Pentru majoritatea indivizilor, nivelul (pragul) de glucoză la care devin conștienți de hipoglicemie nu este

constantă dar variază în funcție de circumstanțele în care apare hipoglicemia (de ex. în timpul nopții sau în timpul efortului). În plus, cu durata mai lungă a bolii, și în special ca răspuns la hipoglicemie frecventă, pragul pentru generarea răspunsurilor simptomelor la hipoglicemie se schimbă la o concentrație mai mică de glucoză. Această adaptare cerebrală are un efect similar asupra răspunsului hormonal contrareglator la hipoglicemie. Luați împreună, acest lucru înseamnă că persoanele cu diabet zaharat de tip 1 pot avea o conștientizare redusă (afectată) asupra hipoglicemiei. Simptomele pot fi resimțite mai puțin intens, sau chiar absente, în ciuda concentrațiilor de glucoză din sânge sub 2,5 mmol/L (45 mg/dL). Astfel de persoane prezintă un risc deosebit de mare de hipoglicemie severă. Prevalența tulburărilor de conștientizare a hipoglicemiei crește cu timpul; în general, afectează aproximativ 20-25% dintre persoanele cu diabet de tip 1 și sub 10% dintre persoanele cu diabet de tip 2 tratat cu insulină.

management

Tratamentul acut al hipoglicemiei

Tratamentul hipoglicemiei depinde de severitatea acesteia și de dacă pacientul este conștient și capabil să înghită (caseta 21.21). Carbohidrații orali sunt de obicei suficienți dacă hipoglicemia este recunoscută precoce. Dacă este necesară terapia parenterală, de îndată ce pacientul este capabil să înghită, trebuie administrată glucoză pe cale orală. Recuperarea completă poate să nu aibă loc imediat și inversarea tulburării cognitive poate să nu fie completă până la 60 de minute după restabilirea normoglicemiei. Când a apărut hipoglicemie la un pacient tratat cu o insulină cu acțiune prelungită sau intermediară sau cu o sulfoniluree cu acțiune prelungită, cum ar fi glibenclamida, trebuie anticipată posibilitatea recurenței; pentru a preveni acest lucru, poate fi necesară infuzia de dextroză 10%, titrată la glicemia pacientului.

Dacă pacientul nu reușește să-și recapete cunoștința după ce glicemia este restabilită la normal, atunci edem cerebral și alte cauze de afectare a conștienței - cum ar fi intoxicația cu alcool, starea post-ictală sau hemoragia cerebrală.

21.21 Tratamentul de urgență al hipoglicemiei

Ușoară (auto-tratată) - ar trebui luată în considerare. Edemul cerebral are o mortalitate și morbiditate ridicate și necesită tratament urgent cu manitol și oxigen în doze mari.

După recuperare, este important să încercați să identificați o cauză și să faceți ajustări adecvate la terapia pacientului. Cu excepția cazului în care motivul unui episod hipoglicemic este clar, pacientul trebuie să reducă următoarea doză de insulină cu 10-20% și să solicite sfatul medicului cu privire la ajustări suplimentare ale dozei.

Managementul autointoxicării cu agenți antidiabetici orali este descris la pagina 216.

Prevenirea hipoglicemiei

Educația pacientului este fundamentală pentru prevenirea hipoglicemiei. Factorii de risc pentru hipoglicemie și tratamentul acestora trebuie discutați. Trebuie subliniată importanța monitorizării regulate a glicemiei și necesitatea de a avea glucoză (și glucagon) ușor disponibile. O revizuire a managementului insulinei și carbohidraților în timpul efortului este deosebit de utilă. Sfaturile pentru pacienți atunci când călătoresc sunt rezumate în Caseta 21.22.

Rudele și prietenii trebuie, de asemenea, să fie familiarizați cu simptomele și semnele hipoglicemiei și ar trebui să fie instruiți cu privire la modul de ajutor (inclusiv modul de injectare a glucagonului).

Este important să recunoaștem că toate regimurile actuale de înlocuire a insulinei sunt suboptime și nu reproduc cu acuratețe profilurile fiziologice normale de insulină. Înțelegerea farmacocineticii și farmacodinamicii regimului de insulină utilizat de către pacient va ajuta la prevenirea hipoglicemiei ulterioare (p. 824). De exemplu, o persoană

care se confruntă cu hipoglicemie nocturnă regulată între miezul nopții și ora 02.00 poate fi găsită că ia insuline solubile și cu acțiune intermediară de două ori pe zi înainte de micul dejun și înainte de masa principală de seară, între orele 17:00 și 19:00. În acest caz, acțiunea maximă a insulinei izofan va coincide cu perioada de maximă sensibilitate la insulină - și anume, 2300-0200 ore - și va crește riscul de hipoglicemie nocturnă. Pentru a rezolva acest lucru, doza de seară de insulină depozit cu acțiune intermediară ar trebui amânată până la culcare (după 2300 ore), schimbându-și perioada de acțiune maximă la 05:00-07:00. Este, de asemenea, o precauție sensibilă ca pacienții să își măsoare glicemia înainte de a se retrage la culcare și să ia o gustare cu carbohidrați dacă citirea este mai mică de 6,0 mmol/L (aproximativ 110 mg/dL).

Carbohidrații orali cu acțiune rapidă (10-15 g) se administrează sub formă de băutură cu glucoză sau tablete sau produse de cofetărie

Aceasta trebuie urmată de o gustare care conține carbohidrați complecși

Sever (este necesar ajutor extern)

Dacă pacientul este semiconștient sau inconștient, este necesar tratament parenteral:

IV 75 ml dextroză 20% (= 15 g; administrați 0,2 g/kg la copii)

Sau

glucagon IM (1 mg; 0,5 mg la copii)

Dacă pacientul este conștient și capabil să înghită:

Se administrează oral glucoză rafinată ca băutură sau dulciuri (= 25 g) Or

Aplicați gel de glucoză sau dulceață sau miere pe mucoasa bucală

*Nu mai este recomandată utilizarea 50% dextroză.

Diabetul în sarcină

În timpul sarcinii, metabolismul glucozei materne se modifică pentru a optimiza livrarea glucozei și a altor nutrienți către făt. Acest lucru este evident în special în a doua jumătate a sarcinii, când există o creștere a rezistenței la insulină a țesutului matern, astfel încât glucoza este furnizată de preferință fătului, mai degrabă decât țesutului matern. Acest lucru este determinat în mare parte de mediul hormonal matern, cu estrogeni și progestageni crescuti și, în special, lactogen placentar uman (hPL). Livrarea placentei are ca rezultat scăderea rapidă a hPL cu o inversare rapidă a rezistenței la insulină la scurt timp după naștere. În timpul sarcinii, glicemia a jeun scade ușor, în timp ce glicemia postprandială poate crește. Pragul renal pentru glicozurie (p. 807) este redus în sarcină.

La făt, secreția de insulină este determinată de nivelurile de glucoză din sângele fetal, care sunt determinate de concentrațiile de glucoză materne. Astfel, hiperglicemia maternă

determină hiperinsulinemia fetală. Deoarece insulina este un factor major de creștere fetală, hiperinsulinemia, la rândul său, conduce la creșterea fetală, ducând la creșterea greutății la naștere („macrosomia”).

Diabetul gestațional

Diabetul gestațional este definit ca diabet cu debut sau recunoaștere pentru prima dată în timpul sarcinii. Această definiție va include câteva paciente care dezvoltă diabet de tip 1 în timpul sarcinii, unde va fi necesară o acțiune promptă și un tratament precoce cu insulină, și unii pacienți care dezvoltă diabet de tip 2 sau au avut diabet de tip 2 preexistent necunoscut, la care diabetul nu se remite după sarcină. Cu toate acestea, majoritatea diabetului gestațional se dezvoltă din cauza incapacității de a crește secreția de insulină în mod adecvat pentru a compensa rezistența la insulină indusă de sarcină și majoritatea femeilor se pot aștepta să revină la toleranța normală la glucoză imediat după sarcină.

Spre deosebire de diabetul non-gestațional, pentru care pragurile de diagnosticare pentru diabet se bazează pe riscul de complicații microvasculare, diagnosticul de diabet gestațional se bazează pe măsurile glicemiei materne care sunt asociate cu creșterea fetală crescută. Un consens internațional a recomandat ca valorile glicemiei diagnosticate pentru diabetul gestațional să fie mai mici decât cele pentru diabetul non-gestațional (Caseta 21.23). Rămâne controverse cu privire la cine ar trebui să fie examinat și, în parte, strategia de screening depinde de riscul populației. Este larg acceptat faptul că femeile cu risc crescut de diabet gestațional ar trebui să facă un test oral de toleranță la glucoză la 24-28 de săptămâni, cu unele linii directoare care recomandă ca toate să fie testate prin măsurarea HbA1c, a glicemiei a jeun sau a glicemiei aleatoare la prima vizită de rezervare. Odată cu creșterea utilizării HbA1c pentru a diagnostica diabetul, trebuie remarcat faptul că HbA1c este nesigură după începutul sarcinii, când scade din cauza turnover-ului crescut de celule roșii.

Managementul diabetului gestațional

Scopul este de a normaliza glicemia maternă și, prin urmare, de a reduce creșterea excesivă a fătului. Primul element de management este modificarea dietei, în special prin reducerea consumului de rafinat cu acțiune rapidă

Femeile cu risc crescut de diabet gestațional

IMC > 30 kg/m2

Un copil macrosomic anterior cântărind > 4,5 kg la naștere

Diabetul gestațional anterior

O rudă de gradul I cu diabet

O etnie cu risc ridicat - Asia de Sud, Caraibe negre sau Orientul Mijlociu

Diagnostic

Femeile cu risc ridicat ar trebui să facă un test oral de toleranță la glucoză de 75 g înainte de 28 de săptămâni de gestație

Diabetul gestațional este diagnosticat atunci când:

Glicemia plasmatică a jeun > 5,1 mmol/L (92 mg/dL) sau

oră glucoză plasmatică (după încărcarea cu glucoză) > 10 mmol/L (180 mg/dL) sau

oră glucoză plasmatică (după încărcarea cu glucoză) > 8 mmol/L (144 mg/dL)

Luați în considerare testarea femeilor cu risc ridicat la prima vizită de rezervare cu HbA1c sau glicemie a jeun

carbohidrați. Femeile cu diabet gestațional ar trebui să efectueze o automonitorizare regulată pre- și post-prandială a glicemiei, urmărind niveluri de glucoză din sânge înainte de masă mai mici de 5,5 mmol/L (100 mg/dL) sau niveluri de glucoză din sânge după masă mai mici de 7,0 mmol/L (125 mg/dL). Dacă tratamentul este necesar, metformina sau glibenclamida sunt considerate sigure pentru utilizare în timpul sarcinii. Glibenclamida trebuie utilizată mai degrabă decât alte sulfoniluree, deoarece nu traversează placenta. Alte terapii orale sau terapii pe bază de incretină injectabilă nu trebuie administrate în timpul sarcinii. Poate fi necesară insulină, mai ales în etapele ulterioare ale sarcinii. Dacă glicemia maternă nu este bine controlată înainte și în timpul nașterii, hiperinsulinemia fetală rezultată duce la hiperinsulinemie neonatală, care la rândul său poate provoca hipoglicemie neonatală.

După naștere, glucoza maternă revine de obicei rapid la nivelurile de dinainte de sarcină. Femeia trebuie testată la cel puțin 6 săptămâni postpartum cu un test oral de toleranță la glucoză. La femeile cu hiperglicemie ușoară persistentă a jeun (glucoză peste 5,5 mmol/L (100 mg/dL)) care au o creștere mică (mai puțin de 3,5 mmol/l) a glicemiei la 2 ore după glicemia orală, trebuie luat în considerare diabetul monogen datorat unei mutații în GCK (codând glucokinaza) (vezi Caseta 21807). Cei care au revenit la toleranța normală la glucoză rămân expuși unui risc considerabil de a dezvolta diabet de tip 2, cu un risc pe 5 ani între 15 și 50%, în funcție de populație. Prin urmare, toate femeile care au avut diabet gestațional ar trebui să primească sfaturi legate de dietă și stil de viață pentru a-și reduce riscul de a dezvolta diabet de tip 2 (p. 820).

Sarcina la femeile cu diabet zaharat stabilit

Hiperglicemia maternă la începutul sarcinii (în primele 6 săptămâni după concepție) poate afecta negativ dezvoltarea fătului. Consecințele includ malformații cardiace, renale și osoase, dintre care sindromul de regresie caudală este cel mai caracteristic. Riscul de anomalie fetală este de aproximativ 2% pentru femeile fără diabet,

aproximativ 4% pentru femeile cu diabet zaharat bine controlat (HbA1c sub 53 mmol/mol (7%)), dar mai mult de 20% pentru cele cu control glicemic slab (HbA1c mai mare de 97 mmol/mol (11%)). Prin urmare, o femeie cu diabet ar trebui, dacă este posibil, să fie ajutată să obțină un excelent control glicemic înainte de a rămâne însărcinată. În plus, doze mari de acid folic (5 mg, mai degrabă decât 400 pg, zilnic) trebuie inițiate înainte de concepție pentru a reduce riscul de defecte ale tubului neural.

În ceea ce privește diabetul gestațional, mamele ar trebui să încerce să mențină nivelurile de glucoză din sânge aproape normale, evitând în același timp hipoglicemia pe parcursul sarcinii, deoarece acest lucru reduce la minimum creșterea excesivă a fătului și hipoglicemia neonatală. Cu toate acestea, acest lucru este adesea dificil de realizat. Sarcina este, de asemenea, asociată cu un potențial crescut de cetoză, în special, dar nu exclusiv, la femeile cu diabet de tip 1. Cetoacidoza în timpul sarcinii este periculoasă pentru mamă și este asociată cu o rată ridicată (10-35%) a mortalității fetale.

Sarcina este asociată cu o agravare a complicațiilor diabetului, în special retinopatie și nefropatie, de aceea este necesară monitorizarea atentă a ochilor și rinichilor pe toată durata sarcinii. Dacă înainte de sarcină există proteinurie grea și/sau disfuncție renală, există o creștere semnificativă a riscului de preeclampsie, iar funcția renală se poate deteriora ireversibil în timpul sarcinii. Aceste riscuri trebuie discutate cu atenție înainte ca o femeie cu diabet să ia în considerare sarcina. În timp ce perspectivele pentru mamă și copil s-au îmbunătățit considerabil în ultimii ani, rezultatele sarcinii nu sunt încă echivalente cu cele ale mamelor nediabetice. Ratele mortalității perinatale rămân de 3-4 ori mai mari decât cele ale populației nediabetice (în jur de 30-40 la 1000 de sarcini), iar rata malformațiilor congenitale este crescută de 5-6 ori în ansamblu.

Copii, adolescenți și adulți tineri cu diabet

Managementul diabetului la copii și adolescenți prezintă provocări deosebite, care ar trebui abordate în clinici specializate (caseta 21.24).

Hiperglicemie în infarctul miocardic acut

Hiperglicemia este adesea întâlnită la pacienții care au suferit un infarct miocardic acut. În unele, aceasta reprezintă hiperglicemie de stres (p. 808), unii au diabet nediagnosticat anterior și mulți au diabet zaharat stabilit. Mulți pacienți cu hiperglicemie de stres vor avea toleranță la glucoză afectată la un test ulterior de toleranță la glucoză. Pe lângă managementul standard al infarctului miocardic (p. 593), hiperglicemia ar trebui tratată cu insulină mai degrabă decât cu agenți antidiabetici orali în perioada peri-infarctului, urmărind aproape normalizarea glicemiei. Studiile au sugerat că un control bun al glicemiei folosind terapia cu insulină la pacienții cu hiperglicemie cu infarct miocardic acut le poate reduce mortalitatea pe termen lung din cauza bolii coronariene.

f 21.24 Diabetul în adolescență

Tip de diabet: diabetul de tip 1 este predominant la copii și adolescenți, dar diabetul de tip 2 se prezintă acum într-un număr fără precedent de adolescenți obezi, inactivi. De asemenea, ar trebui luat în considerare diabetul monogenic (MODY) (vezi Caseta 21.6, p. 807).

Modificări fiziologice: modificările hormonale, fizice și ale stilului de viață la pubertate afectează aportul alimentar, tiparele de exerciții fizice și sensibilitatea la insulină, necesitând modificări ale regimului de insulină.

Schimbări emoționale: adolescența este o fază de tranziție către independență (în principal din îngrijirea părinților). Perioadele de rebeliune împotriva controlului parental, experimentarea (de exemplu, cu alcool) și un stil de viață mai haotic sunt frecvente și adesea au un impact negativ asupra controlului.

de diabet.

Controlul glicemic: o deteriorare temporară a controlului este obișnuită, deși nu este universală. Uneori este mai important să menții contactul și implicarea cu o persoană tânără decât să insisti asupra unui control glicemic strict.

Cetoacidoză diabetică: câțiva adolescenți și adulți tineri prezintă episoade frecvente de CAD, adesea din cauza neaderării la terapia cu insulină. Acest lucru este mai frecvent la femei. Factorii de motivare pot include pierderea în greutate, rebeliunea și manipularea circumstanțelor familiale sau școlare.

Clinici pentru diabet pentru adolescenți: aceste provocări sunt cel mai bine abordate cu sprijinul unei echipe multidisciplinare specializate, inclusiv pediatri, medici, asistente și psihologi. Este necesar suport pentru pacient și părinți.

Chirurgie și diabet

Pacienții cu diabet zaharat au o mortalitate perioperatorie cu până la 50% mai mare decât pacienții fără diabet. Intervenția chirurgicală provoacă stres catabolic și secreție de hormoni contrareglatori (inclusiv catecolamine și cortizol) atât la subiecții normali, cât și la cei diabetici. Acest lucru are ca rezultat creșterea glicogenolizei, gluconeogenezei, lipolizei, proteolizei și rezistenței la insulină. Înfometarea exacerbează acest proces prin creșterea lipolizei. La persoana nediabetică, aceste efecte metabolice duc la o creștere secundară a secreției de insulină, care exercită o influență de control. La pacienții diabetici, fie există o deficiență absolută de insulină (diabet de tip 1), fie secreția de insulină este întârziată și afectată (diabetul de tip 2), astfel încât în diabetul zaharat netratat sau slab controlat, absorbția substratului metabolic în țesuturi este redusă semnificativ, catabolismul este crescut și, în cele din urmă, decompensarea metabolică se poate dezvolta sub formă de diabet zaharat sub formă de keto. În plus, hiperglicemia afectează vindecarea rănilor și imunitatea înnăscută, ceea ce duce la un risc crescut de infecție. Pacienții cu diabet zaharat

au, de asemenea, mai multe șanse de a avea morbiditate preoperatorie subiacentă, în special boli cardiovasculare. În cele din urmă, erorile de gestionare cu diabet zaharat pot provoca hiperglicemie sau hipoglicemie periculoasă. Prin urmare, evaluarea preoperatorie atentă și managementul perioperator sunt esențiale, în mod ideal, cu sprijinul echipei de specialiști în diabet.

Evaluarea preoperatorie

Cu excepția cazului în care o intervenție chirurgicală este o urgență, pacienții cu diabet ar trebui să fie evaluați cu mult înainte de intervenție chirurgicală, astfel încât să poată fi abordate controlul slab al glicemiei și alți factori de risc (Caseta 21.25). Există dovezi bune că HbA1c mai mare este asociată cu un rezultat perioperator advers. În general, o limită superioară pentru o HbA1c acceptabilă ar trebui să fie între 64 și 75 mmol/mol (8 și 9%). Cu toate acestea, deoarece optimizarea îngrijirii poate dura săptămâni sau luni pentru a se realiza, beneficiile trebuie să fie cântărite în raport cu necesitatea unei intervenții chirurgicale precoce.

Cum se efectuează evaluarea preoperatorie a pacienților cu diabet zaharat

• Evaluează controlul glicemic

Luați în considerare amânarea intervenției chirurgicale și trimiterea către diabet

cântărit față de necesitatea unei intervenții chirurgicale

• Evaluați starea cardiovasculară

Optimizați tensiunea arterială

ECG pentru dovezi ale bolii cardiace ischemice (posibil silențioase) și pentru a evalua QTc (p. 532)

Evaluați riscul piciorului (pag. 833)

Pacienții cu picioare cu risc ridicat trebuie să aibă o reducere adecvată a presiunii în timpul alăptării postoperatorii

Pentru operațiile minore/moderate în care va fi omisă o singură masă, planificați ca pacientul să fie primul pe listă

Management perioperator

Figura 21.8 subliniază o abordare generală a managementului perioperator al diabetului zaharat, deși aceasta poate necesita adaptare în funcție de pacient, procedura chirurgicală și ghidurile locale. Pacienții cu diabet care sunt considerați cu risc scăzut pot participa ca

cazuri de zi sau pot fi internați în ziua intervenției chirurgicale. Cu toate acestea, pacienții sunt adesea internați cu o noapte înainte pentru a asigura un management optim și pentru a începe administrarea de insulină intravenoasă pentru a optimiza glicemia, dacă este necesar.

Management postoperator

Pacienții care trebuie să continue postul după intervenție chirurgicală trebuie menținuți cu insulină și lichide intravenos până când sunt capabili să mănânce și să bea (vezi Fig. 21.8). În acest timp, trebuie avut grijă la echilibrul fluidelor și la nivelul electroliților. Perfuzia cu insulină necesită perfuzie cu dextroză pentru a menține aportul de glucoză, dar această combinație reduce potasiul plasmatic (p. 440) și poate duce la hiponatremie. Prin urmare, fluidele intravenoase în timpul perfuziei prelungite de insulină trebuie să includă suplimente de ser fiziologic și potasiu. Orientările din Marea Britanie recomandă utilizarea dextroză/soluție salină (0,45% ser fiziologic cu 5% dextroză și 0,15% clorură de potasiu).

Odată reluat tratamentul obișnuit al unui pacient, trebuie avut grijă să continui controlul glicemiei, ideal între 4 și 10 mmol/L (70-180 mg/dL), pentru a optimiza vindecarea și recuperarea rănilor.

Operație minoră/
o singură masă omisă

Nu

^HbA1C < 64 mmol/mol (8%)?}

Omiteți orice medicamente antidiabetice orale și
analogi GLP-1 în dimineața operației

Omiteți insulinele cu acțiune rapidă sau medie înainte
de o masă pierdută. Continuați insulina cu acțiune prelungită
(de exemplu, glargin sau detemir)

Da

Țintește-te „primul pe listă”

Începeți perfuzia IV de insulină și lichide IV devreme în dimineața operației și mențineți insulină IV până când mâncați și beți

Omiteți orice medicamente antidiabetice orale și analogi GLP-1 în dimineața operației

Omiteți insulinele cu acțiune rapidă sau medie înainte de o masă pierdută. Continuați insulina cu acțiune prelungită (de exemplu, glargin sau detemir), dar luați în considerare reducerea dozei dacă lista chirurgicală este după-amiaza

Verificați U&E cel puțin zilnic în timpul tratamentului cu insulină și lichide IV; asigurați înlocuirea adecvată a potasiului și evitați hiponatremia prin perfuzie cu dextroză

Nu este nevoie de insulină IV cu excepția cazului în care nu se poate mânca postoperator, glucoză din sânge > 14 mmol/L sau cetone prezente în urină sau sânge

Pacienții controlați în mod normal cu comprimate pot necesita tratament temporar cu insulină subcutanat până când „stresul” crescut al intervenției chirurgicale, vindecarea rănilor sau infecția se va rezolva.

Complicațiile diabetului

Pacienții cu diabet zaharat de lungă durată sunt expuși riscului de a dezvolta o varietate de complicații (vezi Caseta 21.31, p. 826). Mai mult decât atât, până la 25% dintre persoanele cu diabet zaharat de tip 2 au dovezi de complicații diabetice la momentul diagnosticului inițial. Astfel, diabetul poate fi suspectat mai întâi atunci când un pacient vizitează un optometrist sau un podiatru, sau prezintă hipertensiune arterială sau un eveniment vascular, cum ar fi un infarct miocardic acut sau un accident vascular cerebral. Prin urmare, glicemia trebuie verificată la toți pacienții care prezintă o astfel de patologie. Investigarea și managementul detaliat al complicațiilor diabetului sunt descrise la paginile 826-836.

MANAGEMENTUL DIABETULUI

În cazurile noi de diabet, un control glicemic adecvat poate fi obținut numai prin sfaturi legate de dietă și stil de viață în aproximativ 50%, 20-30% vor avea nevoie de medicamente antidiabetice orale, iar 20-30% vor necesita insulină. Indiferent de etiologie, alegerea tratamentului este determinată de adecvarea funcției celulelor Ş reziduale. Cu toate acestea, acest lucru nu poate fi determinat cu ușurință prin măsurarea concentrației de insulină în plasmă, deoarece un nivel care este adecvat la un pacient poate fi inadecvat la altul, în funcție de sensibilitatea la insulină. Luarea în considerare a caracteristicilor din Caseta 21.12 (p. 809), și în special vârsta și greutatea pacientului la diagnostic, indică de obicei tipul de tratament necesar. Cu toate acestea, la fiecare individ, regimul adoptat este efectiv un studiu terapeutic și ar trebui revizuit în mod regulat.

Managementul ideal pentru diabet ar permite persoanei să ducă o viață complet normală, să rămână nu doar lipsită de simptome, ci și să fie sănătoasă, să obțină o stare metabolică normală și să scape de complicațiile pe termen lung ale diabetului. Acest lucru este realizabil într-un grad variabil. Stabilirea obiectivelor individuale pentru fiecare pacient este discutată la pagina 811.

Pacienții al căror control glicemic se deteriorează după o perioadă de control satisfăcător au nevoie de ajustarea terapiei. Totuși, acesta nu este un grup omogen; include unii pacienți cu diabet zaharat de tip 1 cu debut tardiv care dezvoltă un deficit absolut de insulină, unii cu diabet zaharat de tip 2 a căror insuficiență celulară Ş este avansată și alții care nu aderă la modificările recomandate în stilul de viață sau la medicația. Pierderea în greutate sugerează înrăutățirea funcției celulelor Ş. În timpul urmăririi continue, majoritatea pacienților vor necesita combinații de medicamente antidiabetice, adesea cu substituție suplimentară de insulină, pentru a obține un control glicemic satisfăcător.

Dieta si stilul de viata

Importanța schimbărilor stilului de viață, cum ar fi întreprinderea unei activități fizice regulate, respectarea unei diete sănătoase și reducerea consumului de alcool, nu trebuie subestimată în îmbunătățirea controlului glicemic, dar multe persoane, în special persoanele de vârstă mijlocie și vârstnici, le sunt greu de susținut. Pacienții ar trebui, de asemenea, încurajați să renunțe la fumat.

Mâncare sănătoasă

Toate persoanele cu diabet trebuie să acorde o atenție deosebită dietei lor (Caseta 21.26; vezi și p. 110). Ei ar trebui să aibă acces la un dietetician la diagnosticare, la revizuire și la momentul schimbării tratamentului. Sfaturile nutriționale ar trebui să fie adaptate indivizilor și să țină cont de vârsta și stilul lor de viață. Multe persoane cu diabet zaharat de tip 2 au nevoie de sfaturi alimentare pentru a obține pierderea în greutate, care să includă restricția calorică și, în special, aportul redus de grăsimi. Sunt disponibile programe educaționale structurate pentru ambele tipuri comune de diabet.

Carbohidrați

Atât cantitatea, cât și sursa de carbohidrați determină glucoza postprandială (p. 112). Indicele glicemic (IG) al unui aliment care conține carbohidrați este o măsură a modificării glicemiei după ingerare în raport cu creșterea glicemiei observată în urma unui test de toleranță la glucoză orală lichidă. Diferite alimente pot fi clasificate după efectul lor asupra glicemiei postprandiale. Consumul de alimente cu IG scăzut este încurajat deoarece produc o creștere lentă și treptată a glicemiei. Exemplele includ alimente bogate în amidon, cum ar fi orezul basmati, spaghetele, terciul, tăițeii, pâinea de grânar și fasolea și lintea. Cu toate acestea, diferite metode de procesare și preparare a alimentelor pot influența IG al alimentelor, la fel ca și maturitatea unor alimente și diferențele dintre tulpinile de orez. În plus, deși luarea în considerare a IG este utilă în alegerea dintre tipurile de carbohidrați, aceasta nu abordează cantitatea totală consumată. Studii recente sugerează că dietele pe termen scurt (6 luni), foarte sărace în carbohidrați (care conțin doar 50 g carbohidrați pe zi - 13% din energia zilnică) sunt mijloace sigure și eficiente de reducere a

Obiectivele managementului alimentar

Obțineți un control glicemic bun

Reduceți hiperglicemia și evitați hipoglicemia

Asistență la gestionarea greutății:

Menținerea greutății pentru diabetul de tip 1 și diabetul de tip 2 non-obez

Scădere în greutate pentru diabet zaharat de tip 2 supraponderal și obez

Reduceți riscul de complicații micro și macrovasculare

Asigurați un aport nutrițional adecvat

Evitați dietele „aterogene” sau cele care agravează complicațiile, de exemplu aportul ridicat de proteine în nefropatie

Componente dietetice și % recomandat din aportul de energie

Carbohidrați: 45-60%

Zaharoza: pana la 10%

Grăsimi (total): < 35%

n-6 polinesaturat: < 10%

n-3 Polinesaturate: consumați 1 porție (140 g) de pește gras o dată sau de două ori pe săptămână

mononesaturate: 10-20%

Saturat: < 10%

Proteine: 10-15% (nu depășește 1 g/kg greutate corporală/zi)

Fructe/legume: 5 porții pe zi

În diabetul de tip 1, dezvoltarea regimurilor moderne de insulină, în special folosind analogi de insulină sau perfuzie subcutanată continuă de insulină (CSII; p. 824), a permis o flexibilitate sporită în momentul și alegerea aportului de carbohidrați. Acum este posibil să se potrivească cantitatea de carbohidrați dintr-o masă cu o doză de insulină cu acțiune scurtă, folosind metode precum Ajustarea dozei pentru alimentație normală (DAFNE), deși acest lucru este solicitant și necesită o educație extinsă a pacientului. Această abordare permite persoanelor motivate cu diabet zaharat de tip 1 să atingă și să mențină un bun control glicemic, evitând în același timp hiper- și hipoglicemia postprandială.

Grăsime

Aportul de grăsimi totale ar trebui limitat la mai puțin de 35% din aportul de energie, cu mai puțin de 10% ca grăsimi saturate și 10-20% din grăsimi mononesaturate prin consumul de uleiuri și tartine produse din uleiuri de măsline, rapiță sau arahide (vezi Caseta 21.26). Influența grăsimilor alimentare asupra profilului lipidic plasmatic și asupra bolilor cardiovasculare este discutată la pagina 113.

Sare

Persoanele cu diabet ar trebui să urmeze sfaturile date populației generale: și anume, să limiteze aportul de sodiu la cel mult 6 g pe zi.

Gestionarea greutății

La pacienții cu diabet zaharat, controlul greutății este important, deoarece un procent mare dintre persoanele cu diabet zaharat de tip 2 sunt supraponderali sau obezi, iar multe medicamente antidiabetice, inclusiv insulina, încurajează creșterea în greutate. Obezitatea,

în special obezitatea centrală cu circumferință crescută a taliei, prezice, de asemenea, rezistența la insulină și riscul cardiovascular.

Managementul obezității este descris la pagina 117. Scăderea în greutate poate fi realizată printr-o reducere a aportului de energie și o creștere a cheltuielilor de energie prin activitate fizică. Intervențiile în stilul de viață sau farmacoterapia pentru obezitate atunci când sunt asociate cu scăderea în greutate au efecte benefice asupra HbA1c, dar beneficiile pe termen lung în ceea ce privește controlul glicemic și bolile microvasculare nu au fost evaluate în mod adecvat. Mai recent, s-a demonstrat că chirurgia bariatrică induce o scădere în greutate semnificativă la persoanele obeze cu diabet zaharat de tip 2 și aceasta este adesea asociată cu îmbunătățiri semnificative ale HbA1c și cu retragerea sau reducerea medicamentelor pentru diabet.

Exercita

Toți pacienții cu diabet ar trebui sfătuiți să atingă un nivel semnificativ de activitate fizică și să-l mențină pe termen lung. Acestea pot include activități precum mersul pe jos, grădinărit, înotul sau mersul cu bicicleta. Programele de exerciții supravegheate și structurate pot fi deosebit de benefice pentru persoanele cu diabet zaharat de tip 2. Există diverse recomandări pentru activitatea fizică în populația generală. Cei de la Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA (2008) sugerează că adulții (18-64 de ani) ar trebui să se dezvolte pentru a realiza un minim săptămânal de 2,5 ore de exerciții de intensitate moderată sau 75 de minute de exerciții de intensitate viguroasă sau o combinație a acestora. Activitatea aerobă (intensitate moderată) trebuie efectuată timp de cel puțin 10 minute de fiecare dată și răspândită pe parcursul săptămânii, cu cel puțin 30 de minute în cel puțin 5 zile ale săptămânii. Adulții în vârstă ar trebui, de asemenea, să urmeze aceste instrucțiuni în măsura în care abilitățile le permit. Recent, s-a sugerat, de asemenea, că o combinație de exerciții aerobe și de rezistență poate duce la îmbunătățiri mai mari ale controlului glicemic.

În diabetul de tip 1, exercițiile fizice pot crește riscul de hipoglicemie, așa că pacienții ar trebui să solicite sfaturi de specialitate cu privire la administrarea suplimentară de carbohidrați, reducerea dozelor de insulină și alegerea locului de injectare.

Alcool

Alcoolul este recunoscut ca având atât efecte benefice, cât și nocive asupra bolilor cardiovasculare și acest lucru pare să se aplice și la pacienții cu diabet. Prin urmare, alcoolul poate fi consumat cu moderație în diabet, cu scopul de a se menține în limitele ghidurilor naționale referitoare la recomandările pentru persoanele fără diabet (de exemplu, în Marea Britanie, maximul recomandat săptămânal este de 14 U pentru femei și 21 U pentru bărbați). Cu toate acestea, alcoolul poate reduce conștientizarea hipoglicemiei și, prin suprimarea gluconeogenezei, poate crește riscul de hipoglicemie. În plus, toți pacienții cu diabet ar trebui să fie conștienți de conținutul ridicat de calorii al alcoolului și de implicațiile pentru gestionarea greutății corporale, care sunt adesea trecute cu vederea.

Medicamente pentru reducerea hiperglicemiei

Timp de mulți ani, au existat doar câteva opțiuni de medicamente disponibile pentru diabetul de tip 2 - biguanida metformină, sulfoniluree și insulină. Insulina este singurul tratament pentru diabetul de tip 1. Acarboza era, de asemenea, disponibilă, dar puțin utilizată în majoritatea țărilor. De la sfârșitul anilor 1990, totuși, mai multe clase noi de agenți au fost aprobate pentru utilizare în diabetul de tip 2, cu mai multe în dezvoltare. Medicamentele mai noi includ tiazolidindione, inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4), agoniști ai receptorului peptidei de tip glucagon 1 (GLP-1) și inhibitori ai transportorului de sodiu și glucoză 2 (SGLT2). Efectele acestor medicamente sunt comparate în Caseta 21.27. Acest lucru face ca un timp interesant în farmacoterapia diabetului zaharat, dar exact cum, când și în ce ordine ar trebui să fie utilizați acești agenți rămâne incert. Medicamentele mai vechi sunt mai ieftine și au beneficii stabilite pentru reducerea bolilor microvasculare; de aceea sunt recomandate de obicei ca terapie de primă linie. Utilizarea medicamentelor mai noi nu este susținută de dovezi pentru reducerea bolii microvasculare (deoarece studiile nu au fost încă efectuate) și sunt mult mai scumpe, așa că sunt adesea rezervate terapiei ulterioare după eșecul metforminei și sulfonilureelor. Un ghid care urmează aceste principii este prezentat în Figura 21.9. Cu toate acestea, acest lucru nu reflectă neapărat poziționarea optimă a acestor medicamente mai noi. Pe măsură ce studiile mari, care urmăresc să le stabilească beneficiul cardiovascular, raportează în următorii câțiva ani, aceste recomandări se pot schimba dramatic.

Biguanide

Metformina este singura biguanidă disponibilă acum. Beneficiile sale pe termen lung au fost demonstrate în Studiul privind diabetul în Marea Britanie (UKPDS) (p. 827), iar acum este utilizat pe scară largă

21

21.27 Efectele medicamentelor utilizate în tratamentul diabetului de tip 2

ra

oc

fl> O)

ra

Stabiliți ținta glicemică:

HbA1C < 53 mmol/mol (7%) sau individualizat conform acordului

Metformină (MF)

sulfoniluree

Stabiliți și mențineți ajustări ale stilului de viață: dietă, exerciții fizice etc.

Opțiuni de primă linie Începeți una dintre:

Sulfoniluree (SU)
dacă intoleranță la metformină
sau dacă pierdere în greutate/simptome osmotice

Opțiuni de a doua linie Adăugați una dintre:

Tiazolidindionă

dacă hipoglicemia reprezintă o îngrijorare*
și dacă nu există insuficiență cardiacă

inhibitor DPP-4

dacă hipoglicemia este îngrijorătoare*
sau dacă creșterea în greutate reprezintă o îngrijorare

Opțiuni de linie a treia Adăugați sau înlocuiți cu una dintre:]

j C Injectabil (continuați MF/SU dacă este tolerat)

Orală (continuați MF/SU dacă este tolerat)

Fig. 21.9 Managementul hiperglicemiei în diabetul de tip 2. Casetele violet indică abordarea obișnuită, iar casetele verzi arată alternative care sunt selectate în funcție de circumstanțele individuale. „Riscul de hipoglicemie include șofatul, riscurile profesionale și riscul de cădere. Rețineți că inhibitorii SGLT2 nu erau disponibili atunci când a fost elaborat acest ghid. (DPP-4 = dipeptidil peptidaza 4; GLP-1 = peptidă asemănătoare glucagonului 1). Adaptare după SIGN 116 - vezi p. 836.

ca terapie de primă linie pentru diabetul de tip 2, indiferent de greutatea corporală. Metformina este, de asemenea, administrată din ce în ce mai mult ca adjuvant al terapiei cu insulină la pacienții obezi cu diabet zaharat de tip 1. Aproximativ 25% dintre pacienți dezvoltă reacții adverse gastrointestinale ușoare cu metformină, dar doar 5% nu o pot tolera chiar și la doze mici. Principalele efecte secundare sunt diareea, crampele abdominale, balonarea și greața.

Mecanismul de acțiune

Mecanismul de acțiune al metforminei nu a fost definit cu precizie. Deși este considerat în mod clasic un „sensibilizant la insulină”, deoarece scade nivelul de insulină, efectele sale principale sunt asupra glucozei a jeun și sunt independente de insulină. Metformina reduce

producția hepatică de glucoză, poate crește, de asemenea, absorbția de glucoză mediată de insulină și are efecte asupra absorbției intestinale de glucoză și

utilizare. La nivel molecular, metformina acționează ca un inhibitor slab al respirației mitocondriale, care crește adenozin monofosfatul intracelular (AMP) și reduce adenozin trifosfatul (ATP). Aceasta are efecte directe asupra fluxului prin gluconeogeneză și activează senzorul de energie intracelulară protein kinaza activată de AMP (AMPK), ducând la multiple efecte metabolice benefice.

Utilizare clinică

Metformina este un tratament puternic de scădere a glicemiei, care este neutru din punct de vedere al greutății, nu provoacă hipoglicemie și are beneficii stabilite în bolile microvasculare. Este utilizat ca terapie de primă linie la toți pacienții care o tolerează, iar utilizarea sa este menținută atunci când se adaugă agenți suplimentari pe măsură ce glicemia se deteriorează (vezi Fig. 21.9). Metformina este de obicei introdusă în doză mică (500 mg de două ori pe zi) pentru a minimiza riscul de reacții adverse gastrointestinale. Doza uzuală de întreținere este de 1 g de două ori pe zi. Există o formulă de metformină cu eliberare modificată care poate fi mai bine tolerată de către pacienții cu efecte secundare gastrointestinale.

Metformina poate crește susceptibilitatea la acidoză lactică, deși aceasta este mult mai puțin frecventă decât se credea anterior. Deoarece metformina este eliminată de rinichi, se poate acumula în insuficiență renală, așa că doza trebuie redusă la jumătate atunci când rata de

filtrare glomerulară estimată (eGFR) este de 30-45 ml/min și nu trebuie utilizată sub un eGFR de 30 ml/min. Utilizarea lui este contraindicată și la pacienții cu insuficiență hepatică și la cei care consumă alcool în exces, la care riscul de acidoză lactică este semnificativ crescut. Ar trebui întreruptă, cel puțin temporar, dacă se dezvoltă orice altă afecțiune medicală gravă, în special una care provoacă șoc sever sau hipoxie. În astfel de circumstanțe, tratamentul cu insulină trebuie înlocuit dacă este necesar.

Sulfoniluree

Sulfonilureele sunt „secretagogi de insulină", adică promovează secreția pancreatică de insulină cu celule Ș. Similar cu metforminul, beneficiile pe termen lung ale sulfonilureelor în scăderea complicațiilor microvasculare ale diabetului au fost stabilite în Studiul prospectiv asupra diabetului din Regatul Unit (p. 827).

Mecanismul de acțiune

Sulfonilureele acționează prin închiderea canalului de potasiu sensibil la ATP (KATP) al celulelor Ș pancreatice, scăzând efluxul de K+, care în cele din urmă declanșează secreția de insulină. Meglitinidele (de exemplu, repaglinida și nateglinida) funcționează, de asemenea, în acest fel și, deși cu acțiune scurtă, sunt în esență medicamente asemănătoare sulfonilureei.

Utilizare clinică

Sulfonilureele sunt o terapie eficientă pentru scăderea glicemiei și sunt adesea utilizate ca adaos la metformină, dacă glicemia este controlată inadecvat doar cu metformină (vezi Fig. 21.9). Principalele efecte adverse ale sulfonilureelor sunt creșterea în greutate și hipoglicemia. Creșterea în greutate nu este ideală la pacienții cu diabet care sunt deja supraponderali sau obezi, deși sulfonilureele sunt tratamente eficiente în acest grup. Hipoglicemia apare deoarece închiderea canalelor KATP duce la o secreție nereglată de insulină, chiar și cu niveluri normale sau scăzute de glucoză din sânge.

Există o serie de sulfoniluree. În Marea Britanie, gliclazida este cea mai frecvent utilizată; în schimb, în SUA, glibenclamida (cunoscută și sub numele de gliburidă) este utilizată pe scară largă. Glibenclamida, cu toate acestea, are acțiune prelungită și predispusă la inducerea hipoglicemiei, așa că trebuie evitată la vârstnici. Alte sulfoniluree includ glimepirida și glipizida. Răspunsul doză-răspuns al tuturor sulfonilureelor este cel mai mare la doze mici; se obține puțin beneficiu suplimentar atunci când doza este crescută la niveluri maxime.

Inhibitori de alfa-glucozidază

Inhibitorii a-glucozidazei întârzie absorbția carbohidraților în intestin prin inhibarea dizaharidazelor. Acarboza și miglitolul sunt disponibile și se iau la fiecare masă. Ambele scad glicemia postprandială și îmbunătățesc modest controlul glicemic general. Ele pot fi combinate cu o sulfoniluree. Principalele efecte secundare sunt flatulența, balonarea

abdominală și diareea. Sunt utilizate pe scară largă în Orientul Îndepărtat, dar rar în Marea Britanie.

Tiazolidinedione

Mecanismul de acțiune

Aceste medicamente (numite și TZD, „glitazone” sau agoniști PPARy) se leagă și activează receptorul activat de peroxizomi proliferator-y, un receptor nuclear prezent în principal în țesutul adipos care reglează expresia mai multor gene implicate în metabolism. TZD-urile sporesc acțiunile insulinei endogene, în parte direct (în celulele adipoase) și în parte indirect (prin modificarea eliberării de „adipokine”, cum ar fi adiponectina, care modifică sensibilitatea la insulină în ficat). Concentrațiile plasmatice de insulină nu sunt crescute și nu apare hipoglicemie. TZD-urile cresc diferențierea pre-adipocitelor, rezultând o creștere a masei de grăsime și a greutății corporale.

Utilizare clinică

TZD-urile au fost prescrise pe scară largă de la sfârșitul anilor 1990, dar recent au devenit evidente o serie de efecte adverse și utilizarea lor a scăzut. Un TZD popular, rosiglitazona, a fost raportat că crește riscul de infarct miocardic și a fost retras în 2010. Cealaltă TZD de uz obișnuit, pioglitazona, nu pare să crească riscul de infarct miocardic, dar exacerbează insuficiența cardiacă provocând retenție de lichide, iar datele recente arată că crește riscul posibil de fracturare a vezicii urinare și de cancer osos. Aceste observații au redus dramatic utilizarea pioglitazonei.

Pioglitazona poate fi foarte eficientă în scăderea glicemiei la unii pacienți și pare mai eficientă la pacienții rezistenți la insulină. În plus, are un efect benefic în reducerea ficatului gras și a NASH (p. 805). Pioglitazona este de obicei adăugată la metformină cu sau fără terapie cu sulfoniluree (vezi Fig. 21.9). Poate fi administrat cu terapie cu insulină, când poate fi foarte eficient, dar combinația dintre insulină și TZD crește semnificativ retenția de lichide și riscul de insuficiență cardiacă, așa că trebuie utilizat cu prudență.

Terapii pe bază de incretină: inhibitori DPP-4 și analogi GLP-1

Efectul incretinic este creșterea secreției de insulină observată atunci când un stimul de glucoză este administrat pe cale orală mai degrabă decât intravenos și reflectă eliberarea peptidelor incretinei din intestin (vezi Fig. 21.3, p. 802). Incretina

hormonii sunt în primul rând peptida asemănătoare glucagonului 1 (GLP-1) și polipeptida inhibitoare gastrică (GIP). Acestea sunt defalcate rapid de peptidaza DPP-4 (dipeptidil peptidaza 4). Efectul incretinei este diminuat în diabetul de tip 2, iar acest lucru a stimulat dezvoltarea a două abordări terapeutice pe bază de incretină.

„Gliptinele”, sau inhibitorii DPP-4, previn descompunerea și, prin urmare, măresc concentrațiile de GLP-1 și GIP endogene. Primul inhibitor al DPP-4 introdus pe piață a fost sitagliptin; altele disponibile acum includ vildagliptin, saxagliptin și linagliptin. Aceste medicamente sunt foarte bine tolerate și sunt neutre din punct de vedere al greutății (vezi Caseta 21.27).

Agoniştii receptorului GLP-1 au o structură similară cu GLP-1, dar au fost modificaţi pentru a rezista defalcării de către DPP-4. Acești agenți nu sunt activi pe cale orală și trebuie administrați prin injecție subcutanată. Totuși, aceștia au un avantaj cheie față de inhibitorii DPP-4: deoarece activitatea GLP-1 realizată este suprafiziologică, întârzie golirea gastrică și, la nivelul hipotalamusului, scade pofta de mâncare. Astfel, analogii GLP-1 injectabili scad glicemia și au ca rezultat pierderea în greutate - o terapie atrăgătoare, deoarece majoritatea pacienților cu diabet zaharat de tip 2 sunt obezi. Agoniştii receptorilor GLP-1 disponibili în prezent includ exenatida (de două ori pe zi), exenatida MR (o dată pe săptămână) și liraglutida (o dată pe zi).

Spre deosebire de sulfoniluree, ambele terapii pe bază de incretine favorizează secreția de insulină numai atunci când există un „declanșator” de glucoză pentru secreția de insulină. Astfel, atunci când glicemia este normală, secreția de insulină nu este crescută și astfel acești agenți nu provoacă hipoglicemie.

inhibitori ai SGLT2

Inhibitorul transportorului de sodiu și glucoză 2 (SGLT2), dapagliflozin, a fost autorizat pentru utilizare în 2012. Glucoza este filtrată liber în glomerulii renali și reabsorbită în tubii proximali. SGLT2 este implicat în reabsorbția glucozei. Inhibarea are ca rezultat ca aproximativ 25% din glucoza filtrată să nu fie reabsorbită, cu glicozurie în consecință. Deși acest lucru ajută la scăderea glicemiei și duce la pierderea caloriilor și la pierderea ulterioară în greutate, glicozuria duce la creşterea tractului urinar și a infecțiilor fungice genitale. Cu experiență și dovezi limitate până în prezent, poziția cea mai potrivită pentru inhibitorii SGLT2 în terapia diabetului de tip 2 nu a fost încă stabilită.

Terapia cu insulină

Fabricare și formulare

Insulina a fost descoperita in 1921 si a transformat managementul diabetului de tip 1, pana atunci o tulburare fatala. Până în anii 1980, insulina se obținea prin extracția și purificarea din pancreata la vaci și porci (insuline bovine și porcine), iar unii pacienți încă preferă să folosească insuline animale. Tehnologia ADN-ului recombinant a permis producția pe scară largă de insulină umană. Mai recent, secvența de aminoacizi a insulinei a fost modificată pentru a produce analogi ai insulinei, care diferă în rata lor de absorbție de la locul injectării.

Durata de acțiune a insulinei cu acțiune scurtă, nemodificată (insulină „solubilă” sau „regulată”), care este clar

21.28 Durata de acțiune (în ore) a preparatelor cu insulină

soluție, poate fi extinsă prin adăugarea de protamină și zinc la pH neutru (izofan sau insulină NPH) sau ioni de zinc în exces (insuline lente). Aceste insuline „de depozit" modificate sunt preparate tulburi. Sunt disponibile formulări preamestecate care conțin insuline cu acțiune scurtă și izofan în diferite proporții. Farmacocinetica acestor diferite insuline este prezentată în Caseta 21.28.

În majoritatea țărilor, concentrația de insulină din formulările disponibile a fost standardizată la 100 U/mL.

Terapie subcutanată cu doze multiple de insulină

La majoritatea pacienților, insulina este injectată subcutanat de câteva ori pe zi în peretele abdominal anterior, partea superioară a brațelor, coapsele și fesele (caseta 21.29). Injectarea accidentală intramusculară apare adesea la copii și la adulții slabi. Viteza de absorbție a insulinei poate fi influențată de mulți factori, alții decât formularea insulinei, inclusiv locul, adâncimea și volumul injectării, temperatura pielii (încălzirea), masajul local și exercițiile fizice. Absorbția este întârziată din zonele de lipohipertrofie la locurile de injectare (p. 799), care rezultă din acțiunea trofică locală a insulinei, astfel încât injectarea repetată în același loc trebuie evitată. Alte căi de administrare (intravenoasă și intraperitoneală) sunt rezervate unor circumstanțe specifice.

Odată absorbită în sânge, insulina are un timp de înjumătățire de doar câteva minute. Este eliminată în principal de ficat și, de asemenea, de rinichi, astfel încât concentrațiile de insulină plasmatică sunt crescute la pacienții cu boală hepatică sau insuficiență renală. Rareori, rata clearance-ului poate fi afectată de legarea de anticorpii de insulină (indusă de utilizarea insulinelor animale).

Insulina poate fi administrată folosind o seringă de plastic de unică folosință cu un ac fin (care poate fi reutilizată de mai multe ori), dar aceasta a fost în mare parte înlocuită cu stiloul injector (pen).

Cum se injectează insulină subcutanat

Acul amplasat în unghi drept față de piele

Injecție subcutanată (nu intramusculară).

Dispozitive de livrare: seringă de sticlă (necesită resterilizare), seringă de plastic (de unică folosință), dispozitiv stilou injector (reutilizabil, unele de unică folosință), pompă de perfuzie

Efectele secundare ale terapiei cu insulină

Hipoglicemie

Creștere în greutate

Edemul periferic (tratamentul cu insulină provoacă retenție de sare și apă pe termen scurt)

Anticorpi de insulină (cu insuline animale)

Alergie locală (rar)

Lipohipertrofie sau lipoatrofie la locurile de injectare

injectoare care conțin insulină în cartușe suficiente pentru doze multiple. Acestea sunt disponibile și ca stilouri de unică folosință preîncărcate.

În cea mai mare parte, analogii de insulină au înlocuit insulinele solubile și izofane, în special pentru persoanele cu diabet de tip 1, deoarece permit mai multă flexibilitate și confort (vezi Caseta 21.28). Spre deosebire de insulina solubilă, care trebuie injectată cu 30 de minute înainte de masă, analogii de insulină cu acțiune rapidă pot fi administrați imediat înainte, în timpul sau chiar după mese. Analogii de insulină cu acțiune prelungită sunt mai capabili decât insulina izofan să mențină nivelurile „bazale" de insulină timp de până la 24 de ore, așa că trebuie injectați doar o dată pe zi. În ciuda acestor beneficii farmacocinetice, impactul analogilor de insulină asupra controlului glicemic și a evenimentelor adverse pare a fi minor.

Complicațiile terapiei cu insulină sunt enumerate în Caseta 21.30; cea mai importantă dintre acestea este hipoglicemia (p. 814). O problemă comună este hiperglicemia de post („fenomenul zorilor"), care apare printr-o combinație între ritmul circadian normal și eliberarea de hormoni de contrareglare (hormon de creștere și cortizol) în ultima parte a nopții, precum și scăderea nivelurilor de insulină izofan peste noapte.

Regimuri de dozare a insulinei

Alegerea regimului depinde de gradul dorit de control glicemic, de severitatea deficitului de insulină subiacent, de stilul de viață al pacientului și de capacitatea acestuia de a ajusta doza de insulină. Profilul timp-acțiune al diferitelor regimuri de insulină, în comparație cu modelul secretor al insulinei în starea non-diabetică, este prezentat în Figura 21.10. Majoritatea persoanelor cu diabet zaharat de tip 1 necesită două sau mai multe injecții de insulină pe zi. În diabetul de tip 2, insulina este de obicei inițiată ca o insulină cu acțiune prelungită administrată o dată pe zi, fie singură, fie în combinație cu agenți hipoglicemici orali. Cu toate acestea, în timp, sunt de obicei necesare injecții mai frecvente cu insulină.

Administrarea de două ori pe zi a unei insuline cu acțiune scurtă și cu acțiune intermediară (de obicei insuline solubile și izofane), administrată în combinație înainte de micul dejun și masa de seară, este cel mai simplu regim și este încă utilizat în mod obișnuit în multe țări. Inițial, două treimi din necesarul zilnic total de insulină se administrează dimineața într-un raport între acțiune scurtă și acțiune intermediară de 1: 2, iar treimea rămasă se

administrează seara. Sunt disponibile formulări pre-amestecate care conţin diferite proporţii de insulină solubilă şi izofană (de exemplu 30 : 70 şi 50 : 50). Acestea sunt utile pentru pacienţii care au dificultăţi în amestecarea insulinelor, dar sunt inflexibile, deoarece componentele individuale nu pot fi ajustate independent. Acestea trebuie resuspendate prin agitarea mai multor flacon

Cheie

Injectarea de insulină

1 I Solubil sau I Izofan I Acțiune prelungită I |Meană ♦ cu acțiune rapidă ▼ ▼analog

analogic

Fig. 21.10 Profiluri ale insulinei plasmatice asociate cu diferite regimuri de insulină. Profilurile schematice sunt comparate cu răspunsurile la insulină (media ± o abatere standard) observate la adulții nediabetici prezentate în panoul de sus (zona umbrită). Acestea sunt modele teoretice ale insulinei plasmatice și pot diferi considerabil în mărime și durata de acțiune între indivizi.

ori înainte de administrare. Insulinele cu amestec fix au, de asemenea, profiluri farmacodinamice modificate, astfel încât acțiunea maximă a insulinei și timpul până la efectul maxim sunt reduse semnificativ în comparație cu injectarea separată a acelorași insuline.

Regimurile de injecție multiple (terapie intensivă cu insulină) sunt populare, insulină cu acțiune scurtă fiind administrată înainte de fiecare masă și insulină cu acțiune intermediară sau lungă fiind injectată o dată sau de două ori pe zi (regim bazal-bolus). Acest tip de regim permite o mai mare libertate în ceea ce privește ora mesei și o activitate fizică mai variabilă de zi cu zi.

Terapii alternative cu insulină

Sistemele „în buclă deschisă” sunt pompe portabile alimentate cu baterii care asigură perfuzie subcutanată continuă (CSII), intraperitoneală sau intravenoasă de insulină, fără referire la concentrația de glucoză din sânge. Viteza de perfuzie de insulină este variabilă; poate fi programat pentru a se potrivi cu variația diurnă a cerințelor pacientului și apoi amplificat manual în timpul mesei. În practică, „bucla” este închisă de către pacient care efectuează estimări ale glicemiei, iar utilizarea acestor dispozitive necesită un grad ridicat de motivare a pacientului. Aceste sisteme din ce în ce mai sofisticate pot realiza un control glicemic excelent, dar utilizarea terapeutică pe scară largă este limitată de cost. Proiectul „Pancreas artificial” își propune să închidă bucla prin utilizarea senzorilor de glucoză miniaturizați pentru a comunica fără fir cu pompa de insulină, care ar ajusta automat viteza acesteia, dar acest lucru nu a ajuns încă la practica clinică pe scară largă.

Au fost investigate căi alternative de administrare a insulinei. Studiile clinice cu insulină intrapulmonară (inhalatorie), transdermică și orală sunt în curs de desfășurare, dar niciuna nu s-a dovedit încă viabilă din punct de vedere comercial.

Transplantul

Transplantul întregului pancreas este efectuat la un număr mic de pacienți cu diabet zaharat în fiecare an, dar prezintă probleme legate de secrețiile pancreatice exocrine și este necesară imunosupresia pe termen lung. Deși rezultatele se îmbunătățesc constant, acestea rămân mai puțin favorabile decât pentru transplantul renal. În prezent, procedura este de obicei efectuată numai la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal care necesită un transplant combinat de pancreas/rinichi și la care controlul diabetului este deosebit de dificil, de exemplu din cauza hipoglicemiei recurente.

Transplantul de insulițe pancreatice izolate (de obicei în ficat prin vena portă) a fost realizat în siguranță într-un număr tot mai mare de centre din întreaga lume. Se fac progrese în satisfacerea nevoilor de aprovizionare, purificare și depozitare a insulițelor, dar problemele de respingere a transplantului și de distrugere de către autoanticorpii pacientului împotriva celulelor P rămân. Cu toate acestea, dezvoltarea metodelor de inducere a toleranței la insulițele transplantate și utilizarea potențială a celulelor stem (p. 69) înseamnă că aceasta se poate dovedi încă cea mai promițătoare abordare pe termen lung.

COMPLICAȚIILE DIABETULUI

În ciuda tuturor tratamentelor disponibile acum, rezultatul pentru pacienții cu diabet rămâne dezamăgitor. Complicațiile pe termen lung ale diabetului cauzează încă morbiditate și mortalitate semnificativă (Casele 21.31 și 21.32).

Mortalitatea excesivă în diabet este cauzată în principal de boala vaselor de sânge mari, în special de infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral. Boala macrovasculară provoacă, de asemenea, morbiditate substanțială din infarct miocardic, accident vascular cerebral, angină pectorală, insuficiență cardiacă și claudicație intermitentă. Modificările patologice ale aterosclerozei la pacienții diabetici sunt similare cu cele din populația nediabetică, dar apar mai devreme în viață și sunt mai extinse și mai severe. Diabetul amplifică efectele celeilalte majore

Retinopatie microvasculară/neuropatică, cataractă

• Vedere afectată

Nefropatie

• Insuficiență renală

Neuropatie periferică

Pierderea senzorială

Durere

Slăbiciune motorie

Neuropatie autonomă

Probleme gastrointestinale (gastropareză; alterarea obiceiului intestinal)

Hipotensiune arterială posturală

Boala piciorului

Ulcerație

Artropatie

Macrovasculare

Circulația coronariană

Ischemie/infarct miocardic

Circulația cerebrală

Atacul ischemic tranzitoriu

Accident vascular cerebral

Circulația periferică

• Claudierea

• Ischemie

Risc versus controale non-diabetice (raportul de mortalitate)

factori de risc cardiovascular: fumat, hipertensiune arterială și dislipidemie (Fig. 21.11). Mai mult, pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au mai multe șanse de a avea factori de risc cardiovascular suplimentari, care co-segregă cu rezistența la insulină în sindromul metabolic (p. 805).

Boala vaselor mici de sânge este o complicație specifică a diabetului și este denumită microangiopatie diabetică. Contribuie la mortalitatea prin insuficiență renală cauzată

EBM 21.33 Controlul glicemic în diabetul de tip 1

„La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, controlul glicemic strict (HbA1c medie 53 mmol/mol (7%)) a redus dezvoltarea retinopatiei și a altor complicații microvasculare cu 76% în comparație cu terapia convențională (HbA1c medie.

75 mmol/mol (9%). Pe termen lung de urmărire, controlul glicemic strict a redus, de asemenea, evenimentele cardiovasculare, inclusiv infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral și decesul din cauza bolilor cardiovasculare.

Grupul de cercetare pentru controlul diabetului și complicațiile. N Engl J Med 1993; 329:977-986.

Controlul diabetului și Complicațiile Trial/Epidemiologia intervențiilor și complicațiilor diabetului (DCCT/EDIC) Grupul de cercetare. N Engl J Med 2005; 353:2643-2653.

Pentru mai multe informații: www.diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/control/

EBM 21.34 Controlul glicemic în diabetul de tip 2

„La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, controlul glicemic intens (HbA1c medie 53 mmol/mol (7%)) cu medicamente antidiabetice orale sau insulină a redus dezvoltarea complicațiilor microvasculare, în special retinopatia, cu 25% comparativ cu tratamentul convențional (HbA1c medie 64 mmol/mol (8%)). La urmărirea pe termen lung, a existat o reducere semnificativă a infarctului miocardic și a mortalității de orice cauză la pacienții controlați intensiv.

Grupul UKPDS. Lancet 1998; 352:837-853, 854-865.

Holman RR, și colab. N Engl J Med 2008; 359:1577-1589.

de nefropatie diabetică și este responsabilă de morbiditate și dizabilitate substanțială: de exemplu, orbire din cauza retinopatiei diabetice, dificultăți de mers, ulcerație cronică a picioarelor din neuropatia periferică și disfuncția intestinului și a vezicii urinare din neuropatia autonomă. Riscul de boli microvasculare este corelat pozitiv cu durata și gradul de hiperglicemie susținută, indiferent de cauzată și la orice vârstă se dezvoltă.

Fiziopatologia

Semnul histopatologic al microangiopatiei diabetice este îngroșarea membranei bazale capilare, cu permeabilitatea vasculară crescută asociată, care apare în întregul corp. Dezvoltarea sindroamelor clinice caracteristice ale retinopatiei diabetice, nefropatiei, neuropatiei și aterosclerozei accelerate este considerată a rezulta din răspunsul local la leziunea vasculară generalizată. De exemplu, în peretele vaselor mari, permeabilitatea crescută a endoteliului arterial, în special atunci când este combinată cu hiperinsulinemie și

hipertensiune arterială, poate crește depunerea de lipoproteine aterogene. Mecanismele care leagă hiperglicemia de aceste modificări patologice sunt, totuși, slab caracterizate.

Prevenirea complicațiilor diabetului

Controlul glicemic

Dovezile că controlul glicemic îmbunătățit scade riscul de a dezvolta complicații microvasculare ale diabetului zaharat a fost stabilită de Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) în diabetul de tip 1 și de UKPDS (Studiu prospectiv asupra diabetului) în diabetul de tip 2. DCCT a fost un studiu amplu care a durat 9 ani.

Pentru mai multe informații: www.dtu.ox.ac.uk

A existat o reducere globală cu 60% a riscului de a dezvolta complicații diabetice la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, sub terapie intensivă cu control glicemic strict, în comparație cu cei sub terapie convențională (Caseta 21.33). Nici un singur factor, altul decât controlul glicemic, nu a avut un efect semnificativ asupra rezultatului. Cu toate acestea, grupul care a fost tratat intensiv pentru a scădea glicemia a avut o rată de hipoglicemie severă de trei ori mai mare. UKPDS a arătat că, în diabetul de tip 2, frecvența complicațiilor diabetice este mai mică și progresia este mai lentă, cu un bun control glicemic și un tratament eficient al hipertensiunii arteriale, indiferent de tipul de terapie utilizat (Caseta 21.34). Extrapolarea din UKPDS sugerează că, pentru fiecare reducere de 11 mmol/mol (1%) a HbA1c, există o reducere cu 21% a deceselor asociate diabetului zaharat, o reducere cu 14% a infarctului miocardic și o reducere cu 30-40% a riscului de complicații microvasculare (vezi Fig. 21.11).

Aceste studii de reper au demonstrat că complicațiile diabetice pot fi prevenite și că scopul tratamentului ar trebui să fie glicemia „aproape normală”. Cu toate acestea, studii mai recente, cum ar fi Acțiunea pentru Controlul Riscului Cardiovascular în Diabet (ACCORD), au arătat o mortalitate crescută la un subgrup de pacienți care au fost tratați agresiv pentru a scădea HbA1c până la o țintă de mai puțin de 48 mmol/mol (6,5%). Pacienții din acest studiu au avut un control glicemic slab la momentul inițial, o durată lungă a diabetului și o prevalență ridicată a bolilor cardiovasculare. Se pare că, deși o țintă scăzută a HbA1c este adecvată la pacienții mai tineri cu diabet zaharat anterior, care nu

Controlul glicemic: ținta optimă pentru controlul glicemic la persoanele în vârstă nu a fost încă determinată. Controlul strict glicemic trebuie evitat la pacienții fragili cu comorbidități și la pacienții mai în vârstă cu diabet de lungă durată.

Funcția cognitivă și afectul: poate beneficia de îmbunătățirea controlului glicemic.

Hipoglicemie: persoanele în vârstă au o conștientizare simptomatică redusă cu privire la hipoglicemie și o cunoaștere limitată a simptomelor și prezintă un risc mai mare de și de hipoglicemie.

Mortalitatea: rata mortalității persoanelor în vârstă cu diabet zaharat este mai mult decât dublă față de cea a persoanelor nediabetice de vârstă egală, în mare parte din cauza creșterii deceselor cauzate de boli cardiovasculare.

au o boală cardiovasculară subiacentă, scăderea glicemiei agresivă nu este benefică la pacienții în vârstă cu diabet de lungă durată și comorbidități multiple (Caseta 21.35).

Controlul altor factori de risc

Studiile controlate randomizate au arătat că managementul agresiv al tensiunii arteriale minimizează complicațiile microvasculare și macrovasculare ale diabetului. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) sunt valoroși în îmbunătățirea rezultatului bolilor de inimă și în tratarea nefropatiei diabetice (p. 830). Managementul dislipidemiei cu o statină limitează boala macrovasculară la persoanele cu diabet (p. 456). Acest lucru duce adesea la utilizarea necesară a mai multor medicamente, ceea ce agravează problema aderării la terapie de către pacienți; nu este neobișnuit ca un pacient să ia două sau mai multe terapii pentru diabet, două sau mai multe medicamente pentru tensiunea arterială și o statină.

Retinopatie diabetică

Retinopatia diabetică (DR) este una dintre cele mai frecvente cauze de orbire la adulții cu vârsta cuprinsă între 30 și 65 de ani din țările dezvoltate. Prevalența DR crește odată cu durata diabetului și aproape toți indivizii cu diabet de tip 1 și majoritatea celor cu diabet de tip 2 vor avea un anumit grad de DR după 20 de ani.

Patogeneza

Hiperglicemia crește fluxul sanguin retinian și perturbă metabolismul intracelular în celulele endoteliale retiniene și pericite (pericitele se înfășoară în jurul exteriorului peretelui capilar și influențează fluxul sanguin și permeabilitatea capilară). Aceasta duce la afectarea autoreglării vasculare, creșterea producției de substanțe vasoactive și proliferarea celulelor endoteliale. Hipoperfuzia capilară și închiderea rezultată provoacă ischemie cronică a retinei, stimulând producția de factori de creștere, inclusiv factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF), care stimulează și mai mult creșterea dăunătoare a celulelor endoteliale (care provoacă formarea de noi vase) și creșterea permeabilității vasculare (care provoacă scurgeri și exudare retiniene).

Factori de risc pentru retinopatia diabetică

Durată lungă a diabetului

Control slab al glicemiei

Hipertensiune arterială

Hiperlipidemie

Caracteristici clinice

Factorii majori de risc pentru DR sunt prezentați în Caseta 21.36. DR este o afecțiune progresivă, adesea clasificată în două etape: neproliferativă („de fond”) și proliferativă. Cele mai timpurii semne ale DR neproliferativă sunt microanevrismele și hemoragiile retiniene, uneori numite greșit hemoragii „punct” și, respectiv, „blot” (Fig. 21.12A și B). Pe măsură ce DR progresează și există hipoperfuzie capilară continuă, pot fi observate pete de vată, mărgele venoase și anomalii microvasculare intra-retiniene (Fig. 21.12CE); această etapă este denumită DR pre-proliferativă. Boala poate progresa apoi la DR proliferativ, care se caracterizează prin creșterea de noi vase de sânge pe retină sau discul optic (Fig. 21.12F și G). Noile vase sunt anormale și deseori sângerează, ducând la hemoragie vitroasă, fibroză și cicatrici ulterioare și, în final, dezlipire tracțiune de retină.

Pe lângă RD proliferativă și neproliferativă, pacienții pot dezvolta și edem macular semnificativ clinic (CSMO; vezi Fig. 21.12C). Acest lucru poate apărea în orice stadiu al DR și se caracterizează prin creșterea permeabilității vasculare și depunerea de exsudate dure în retina centrală. CSMO este cea mai frecventă cauză de pierdere a vederii la persoanele cu diabet.

Retinopatia proliferativă și ischemia oculară severă pot stimula dezvoltarea de noi vase pe suprafața anterioară a irisului: „rubeoza iridis”. Aceste vase pot obstrucționa unghiul de drenaj al ochiului și scurgerea lichidului apos, provocând glaucom secundar.

Pierderea acuității vizuale

Microanevrismele, anomaliile venelor și micile hemoragii și exsudate situate la periferie nu vor interfera cu vederea. Cu toate acestea, dacă aceste modificări sunt observate în apropierea maculei, și în special dacă sunt însoțite de pierderea acuității vizuale, trebuie suspectat CSMO. Edemul macular poate determina afectarea acuității vizuale chiar dacă aceasta este asociată doar cu o retinopatie periferică neproliferativă ușoară și nicio altă patologie evidentă. Edemul macular poate fi confirmat sau exclus doar la biomicroscopia retiniană cu lampă cu fantă.

Pierderea bruscă a vederii apare cu hemoragia vitroasă sau dezlipirea retinei. În retinopatia pre-proliferativă și proliferativă, indiferent dacă acuitatea vizuală este sau nu afectată, tratamentul prompt cu laser este important pentru a reduce riscul de hemoragie, fibroză/glioză și deficiență vizuală severă ireversibilă.

Prevenirea

Controlul glicemiei, tensiunii arteriale și a profilului lipidic

Multe studii epidemiologice au arătat o relație clară între controlul glicemic și incidența DR. Studiile controlate randomizate mari au arătat în mod convingător că controlul glicemic îmbunătățit, în special

Fig. 21.12 Retinopatie diabetică. [A Microanevrisme. De obicei, cea mai timpurie anomalie clinică, aceste anevrisme minuscule apar în principal de la capătul venos al capilarelor și apar ca puncte discrete, circulare, roșii închise aproape de, dar aparent separate de, vasele retiniene și nu mai late decât un vas la marginea discului optic (săgeți). [B] Hemoragii. Mai mari decât un microanevrism, cu margini indistincte și cel puțin la fel de late ca un vas la marginea discului optic, acestea apar în straturile mai profunde ale retinei (săgeți). Acestea rezultă fie din microanevrisme care s-au explodat, fie din capilarele scurge. Pot apărea, de asemenea, hemoragii superficiale în formă de flacără în stratul de fibre nervoase, în special dacă pacientul este hipertensiv. [C] Exsudate dure. Aceste leziuni cu formă neregulată se formează din scurgerile de colesterol, adesea prin microanevrisme (săgeți negre). Ele pot fi asociate cu edem retinian; dacă aceasta afectează centrul maculei, poate provoca edem macular semnificativ clinic (CSMO, săgeți albe), care pune în pericol vederea.]D] Pete de vată. Aceste leziuni albe, pufoase și pufoase indică infarcte capilare în stratul de fibre nervoase (săgeți). Ele sunt cel mai adesea observate în retinopatia cu evoluție rapidă sau în asociere cu hipertensiunea arterială necontrolată. [E] Mărgele venoase. În ischemia retiniană extinsă, pereții venelor dezvoltă umflături saculare, care arată ca un șir de cârnați (săgeată neagră). Anomaliile microvasculare intra-retiniene (IRMA) sunt vase păianjen, adesea cu colțuri ascuțite care indică dilatații ale capilarelor preexistente (săgeată albă). [F] și G[Neovascularizare. Formarea de noi vase ca răspuns la ischemia retiniană larg răspândită poate apărea din circulația venoasă fie pe discul optic (NVD, săgeți în F) fie în altă parte a retinei (NVE, săgeți în G). Inițial, smocuri fine de vase delicate formează arcade pe suprafața retinei; mai târziu, se pot extinde înainte pe suprafața posterioară a vitrosului. Scurgerea produselor seroase din noile vase stimulează o reacție a țesutului conjunctiv, cu

glioză și fibroză, care apare mai întâi ca o ceață albă, tulbure printre rețeaua de noi vase și mai târziu se extinde pentru a distruge zona cu o foaie albă densă. H] Hemoragie vitroasă. Noile vase sunt fragile și susceptibile de a se rupe în timpul mișcării vitroase, provocând o hemoragie pre-retiniană („subhialoid") sau o hemoragie vitroasă (săgeți), care poate duce la pierderea bruscă a vederii.

în stadiile incipiente ale bolii, reduce atât incidența cât și progresia DR în diabetul de tip 1 (vezi Caseta 21.33) și de tip 2 (vezi Caseta 21.34). Când glicemia este scăzută, poate exista o deteriorare tranzitorie a retinopatiei. Aceasta se referă la pierderea hiperperfuziei indusă de hiperglicemie în circulația retiniană și o creștere consecutivă a ischemiei. Cu toate acestea, acest efect dispare în 18 luni. Prin urmare, îmbunătățirea controlului glicemic trebuie efectuată treptat la pacienții cu retinopatie, în special atunci când controlul glicemic este inițial slab.

Dovezile din studiile randomizate controlate sugerează că controlul tensiunii arteriale este, de asemenea, justificat pentru a reduce incidența și progresia DR. Studiile timpurii au sugerat beneficii specifice ale antagoniștilor receptorilor de angiotensină II, dar studiile ulterioare indică faptul că alţi agenţi antihipertensivi sunt la fel de eficienţi. Majoritatea ghidurilor recomandă atingerea unei tensiuni arteriale mai mici de 130/80 mmHg. Studiile observaționale sugerează că hiperlipidemia este un factor de risc pentru DR, dar studiile de intervenție nu au fost concludente.

Screening

Screening-ul anual pentru retinopatie este esențial la toți pacienții diabetici, deoarece boala este asimptomatică în stadiile incipiente, când tratamentul este cel mai eficient. Screening-ul este deosebit de important la cei cu factori de risc. Ar trebui să fie întreprins de personal instruit într-un program organizat și auditat. Metoda preferată este un sistem fotografic digital pentru imagistica retiniană, cu trimitere promptă a pacienților cu retinopatie care amenință vederea la un oftalmolog pentru examinare cu biomicroscopie cu lampă cu fantă. Dacă se utilizează oftalmoscopia directă, pupilele trebuie dilatate pentru o examinare adecvată. Din păcate, mulți oameni cu diabet nu beneficiază de supraveghere regulată și nu participă la controlul ochilor.

management

Un control bun al glicemiei (HbA1c în jur de 53 mmol/mol (7%)) și o tensiune arterială adecvată (< 130/ 80 mmHg) trebuie menținute pentru a preveni debutul și întârzierea progresiei bolii oculare diabetice. Apar noi agenți, inclusiv ranibizumab, un fragment de anticorp monoclonal care se leagă de VEGF-A și este anti-angiogenic; este utilizat pentru edemul macular diabetic.

Fotocoagularea retinei (tratamentul cu laser) este indicata in: retinopatie proliferativa severa sau neproliferativa foarte severa; vase noi în altă parte cu hemoragie vitroasă; vase noi fără hemoragie vitroasă în diabetul de tip 2; sau CSMO. Se utilizează fotocoagularea:

• pentru a trata microanevrismele cu scurgeri și zonele de îngroșare a retinei din zona maculară și pentru a reduce edemul macular (laser focal)

pentru a distruge zonele de ischemie retiniană și, prin urmare, nivelurile intraoculare mai scăzute de VEGF, care joacă un rol major în dezvoltarea neovascularizării

pentru a reduce riscul de hemoragie recurentă prin inducerea gliozei și fibrozei noilor vase (fotocoagulare pan-retiniană (PRP)).

Fotocoagularea cu laser cu argon este metoda obișnuită. Această procedură simplă poate fi efectuată sub anestezie locală. Pacienții trebuie revizuiți în mod regulat pentru a căuta dezvoltarea ulterioară a unor noi vase și/sau maculopatie. Fotocoagularea bilaterală extinsă poate provoca o pierdere semnificativă a câmpului vizual, care poate interfera cu capacitatea de conducere și poate reduce vederea pe timp de noapte.

Vitrectomia este utilizată în cazuri selectate de boală diabetică avansată a ochilor din cauza diabetului de tip 1, în care pierderea vederii a fost cauzată de hemoragia vitroasă recurentă care nu a reușit să se înlăture sau de dezlipirea tracțională de retină care amenință macula. Valoarea vitrectomiei în diabetul de tip 2 este mai puțin sigură. Rubeoza iridis este o complicație severă care necesită PRP precoce și extins.

Alte cauze ale pierderii vederii la persoanele cu diabet

Aproximativ 50% din pierderea vederii la persoanele cu diabet zaharat de tip 2 rezultă din alte cauze decât retinopatia diabetică. Acestea includ cataracta, degenerescența maculară legată de vârstă, ocluzia venei retiniene, ocluzia arterială a retinei, neuropatia optică ischemică non-arteritică și glaucomul. Unele dintre aceste afecțiuni sunt de așteptat în acest grup, deoarece se referă la factori de risc cardiovascular (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie și fumat), toate acestea fiind predominante la persoanele cu diabet zaharat de tip 2.

Cataractă

Cataracta este o opacitate permanentă a cristalinului și este o cauză frecventă a deteriorării vizuale la vârstnici. Cristalinul se îngroașă și se opacifică odată cu vârsta; cu diabet zaharat, insulta metabolică crescută a cristalinului face ca aceste modificări să se accelereze și să apară prematur. Un tip rar de cataractă „fulg de zăpadă” apare la pacienții tineri cu diabet zaharat slab controlat. Acest lucru nu afectează de obicei vederea, dar tinde să îngreuneze examinarea fundului.

Indicațiile pentru extracția cataractei sunt similare cu cele pentru populația nediabetică și depind de gradul deficienței vizuale. O indicație suplimentară în diabet este atunci când se previne evaluarea adecvată a fundului de ochi sau tratamentul cu laser al retinei.

Nefropatie diabetică

Nefropatia diabetică este o cauză importantă de morbiditate și mortalitate și este acum printre cele mai frecvente cauze de insuficiență renală în stadiu terminal în țările dezvoltate. Aproximativ 30% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 1 au dezvoltat nefropatie diabetică la 20 de ani de la diagnostic, dar riscul după acest timp scade la mai puțin de 1% pe an, iar de la început riscul nu este egal la toți pacienții (Caseta 21.37). Într-adevăr, unii pacienți nu dezvoltă nefropatie, în ciuda faptului că au diabet de lungă durată, slab controlat, ceea ce sugerează că sunt protejați genetic de acesta. În timp ce variantele din câteva gene au fost implicate în nefropatia diabetică, diferențele majore de risc individual rămân neexplicate. Datele epidemiologice au indicat că incidența generală este

Control slab al glicemiei

Durată lungă a diabetului

Prezența altor complicații microvasculare

Etnie (de exemplu, asiatici, indieni pima)

Hipertensiune arterială preexistentă

Istoric familial de nefropatie diabetică

Istoric familial de hipertensiune arterială

ttt

Microalbuminurie | Proteinurie în intervalul nefrotic Proteinurie susținută

Fig. 21.13 Istoria naturală a nefropatiei diabetice. În primii câțiva ani ai diabetului zaharat de tip 1, există o hiperfiltrare, care scade destul de constant pentru a reveni la o valoare normală la aproximativ 10 ani (linia albastră). La pacienții susceptibili (aproximativ 30%), după aproximativ 10 ani, există proteinurie susținută, iar la aproximativ 14 ani s-a atins intervalul nefrotic (linia roșie). Funcția renală continuă să scadă, stadiul final fiind atins la aproximativ 16 ani.

Fig. 21.14 Glomeruloscleroza diabetică nodulară. Există îngroșarea membranelor bazale și expansiunea mezangială și un nodul Kimmelstiel-Wilson (săgeată), care este patognomonic al bolii renale diabetice.

în scădere pe măsură ce standardele de control glicemic și tensiunii arteriale s-au îmbunătățit.

Modelul de progresie a anomaliilor renale în diabet este prezentat schematic în Figura 21.13. Din punct de vedere patologic, primele modificări coincid cu debutul microalbuminuriei și includ îngroșarea membranei bazale glomerulare și acumularea de material matriceal în mezangiu. Ulterior, depunerile nodulare (Fig. 21.14) sunt caracteristice, iar glomeruloscleroza se agravează pe măsură ce se dezvoltă proteinurie grea, până când

Identifică nefropatia incipientă în diabetul de tip 1 și tip 2; este un predictor independent al bolii macrovasculare în diabetul de tip 2

Factorii de risc includ hipertensiunea arterială, controlul slab al glicemiei, fumatul

Pe cine să verifice:

Pacienți cu diabet zaharat de tip 1 anual de la 5 ani de la diagnosticare

Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 anual din momentul diagnosticării

Urina dimineață devreme măsurată pentru raportul albumină: creatinina (ACR). Microalbuminurie prezentă dacă:

Bărbați ACR 2,5-30 mg/mmol creatinină

Femele ACR 3,5-30 mg/mmol creatinina

Un ACR crescut ar trebui să fie urmat de un test repetat:

Microalbuminurie stabilită dacă 2 din 3 teste pozitive Un ACR > 30 mg/mmol creatinina este în concordanță cu nefropatie evidentă

glomerulii se pierd progresiv si functia renala se deterioreaza.

Diagnostic și screening

Microalbuminuria (caseta 21.38) este prezența în urină a unor cantități mici de albumină, la o concentrație mai mică decât cea care poate fi detectată cu ajutorul unei rije standard de urină. Nefropatia evidentă este definită ca prezența macroalbuminuriei (raportul albumină/creatinina (ACR) > 300 mg/mmol; detectabil pe urină). Microalbuminuria este un

bun predictor al progresiei către nefropatie în diabetul de tip 1. Este un predictor mai puțin fiabil al nefropatiei la pacienții vârstnici cu diabet de tip 2, la care poate fi explicat de alte boli (p. 476), deși este un marker potențial util al unui risc crescut de boală macrovasculară.

management

Prezența microalbuminuriei stabilite sau a nefropatiei deschise ar trebui să determine eforturi viguroase pentru a reduce riscul de progresie a nefropatiei și a bolilor cardiovasculare prin:

reducerea agresivă a tensiunii arteriale

reducerea agresivă a factorilor de risc cardiovascular

(Casa 21.39).

În diabetul de tip 1, s-a demonstrat că inhibitorii ECA oferă o protecție mai mare decât reducerea egală a tensiunii arteriale obținută cu alte medicamente (p. 611), iar studiile ulterioare au arătat beneficii similare ale blocanților receptorilor de angiotensină II (BRA) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Acest beneficiu al blocării sistemului reniangiotensinei rezultă dintr-o reducere a vasoconstricției mediate de angiotensină II a arteriolelor eferente din glomeruli (vezi Fig 17.1D, p. 465). Dilatarea rezultată a acestor vase scade presiunea de filtrare a glomerulilor și deci hiperfiltrarea și scurgerea de proteine. Atât inhibitorii ECA, cât și ARA cresc riscul de hiperkaliemie (p. 442) și, în prezența stenozei arterei renale (p. 494), pot induce o deteriorare marcată a funcției renale. Prin urmare, electroliții și funcția renală trebuie verificate după inițiere sau după fiecare creștere a dozei. Antagoniștii de calciu non-dihidropiridinici (diltiazem, verapamil) pot fi alternative adecvate.

edm 21.39 Intervenția factorilor de risc multiplu în

diabet zaharat de tip 2 CDIV

„La pacienții de tip 2 cu microalbuminurie, tratamentul intensiv (inclusiv controlul glicemiei și hipertensiunii arteriale, cu utilizarea inhibitorilor ECA, statine și aspirină) a redus riscul de boli cardiovasculare cu 53%, de nefropatie cu 61% și de retinopatie cu 58% comparativ cu tratamentul convențional. Pe termen lung de urmărire, a existat o reducere a mortalității totale și a decesului din cauze cardiovasculare.

Gaede P, și colab. N Engl J Med 2003; 348:383-393.

Gaede P, și colab. N Engl J Med 2008; 358:580-591.

Reducerea la jumătate a cantității de albuminurie cu un ACE sau un ARB are ca rezultat o reducere de aproape 50% a riscului pe termen lung de progresie către boală renală în stadiu terminal. Cu toate acestea, unii pacienți progresează, cu înrăutățirea funcției renale. Terapia

de substituție renală (p. 488) poate aduce beneficii pacienților diabetici într-un stadiu mai precoce decât alți pacienți cu insuficiență renală în stadiu terminal.

Transplantul renal îmbunătățește dramatic viața multora și orice reapariție a nefropatiei diabetice în alogrefă este de obicei prea lentă pentru a fi o problemă serioasă, dar boala macrovasculară și microvasculară asociată în altă parte poate progresa în continuare. Transplantul pancreatic (în general efectuat în același timp cu transplantul renal) poate produce independență de insulină și poate întârzia sau inversa boala microvasculară, dar aprovizionarea cu organe este limitată și această opțiune este disponibilă pentru puțini. Pentru mai multe informații despre management, consultați capitolul 17.

Neuropatie diabetică

Deși există unele dovezi că sistemul nervos central este afectat în diabetul pe termen lung, impactul clinic al diabetului se manifestă în principal în sistemul nervos periferic. Neuropatia diabetică provoacă morbiditate substanțială și crește mortalitatea. Este diagnosticat pe baza simptomelor și semnelor și după excluderea altor cauze de neuropatie (p. 1223). În funcție de criteriile folosite pentru diagnostic, afectează între 50 și 90% dintre pacienții cu diabet, iar dintre aceștia, 15-30% vor avea neuropatie diabetică dureroasă (PDN). La fel ca retinopatia, neuropatia apare secundar tulburărilor metabolice, iar prevalența este legată de durata diabetului și de gradul de control metabolic.

Caracteristicile patologice pot apărea în orice nervi periferici. Acestea includ degenerarea axonală atât a fibrelor mielinice, cât și a celor nemielinice, cu îngroșarea laminei bazale a celulelor Schwann, demielinizare segmentară neregulată și capilare intraneurale anormale (cu îngroșarea membranei bazale și microtrombi).

Au fost propuse diferite clasificări ale neuropatiei diabetice. Unul este prezentat în Caseta 21.40, dar nervii motori, senzoriali și autonomi pot fi implicați în diferite combinații, astfel încât să apară de obicei sindroame mixte clinic.

Caracteristici clinice

Polineuropatia senzorială simetrică

Acesta este adesea asimptomatic. Cele mai frecvente semne clinice sunt percepția diminuată a vibrațiilor

Polineuropatia

Simetric, în principal senzorial și distal

Asimetrice, în principal motorie și proximală (inclusiv amiotrofie)

Mononeuropatie (inclusiv mononevrita multiplex)

visceral (autonom)

Cardiovasculare • Sudomotor

Gastrointestinale • Vasomotor

Genito -urinar • Pupilar

senzație distal, „mănuși și ciorapi" afectarea tuturor celorlalte modalități de senzație (vezi Fig. 21.15) și pierderea reflexelor tendinoase la nivelul membrelor inferioare. La pacientii simptomatici, anomaliile senzoriale sunt predominante. Simptomele includ parestezii la nivelul picioarelor (și, mai rar, la mâini), dureri la membrele inferioare (surte, dureroase și/sau lancinante, mai agravate noaptea și resimțite în principal pe partea anterioară a picioarelor), senzații de arsură la tălpile picioarelor, hiperestezie cutanată și un mers anormal (deseori asociat cu simțul lat al picioarelor). Se poate dezvolta slăbiciune și atrofie, în special a mușchilor interosoși, ducând la modificări structurale ale piciorului cu pierderea arcurilor laterale și transversale, gheare ale degetelor de la picioare și expunerea capetelor metatarsiene. Acest lucru are ca rezultat creșterea presiunii asupra aspectelor plantare ale capetelor metatarsiene, cu dezvoltarea pielii calusului la aceste și alte puncte de presiune. Testele electrofiziologice (p. 1151) demonstrează încetinirea conducerii atât motorii, cât și senzoriale, iar testele de sensibilitate la vibrații și pragurile termice sunt anormale.

O neuropatie difuză cu fibre mici determină o percepție alterată a durerii și a temperaturii și este asociată cu neuropatia autonomă simptomatică; trăsăturile caracteristice includ ulcerul piciorului și neuroartropatia Charcot.

Neuropatie diabetică motorie asimetrică

Uneori numită amiotrofie diabetică, aceasta se prezintă ca slăbiciune severă și progresivă și pierdere a mușchilor proximali ai membrelor inferioare (și, ocazional, superioare). Este de obicei însoțită de durere severă, resimțită în principal pe partea anterioară a piciorului, și hiperestezie și parestezie. Uneori poate exista și o scădere în greutate marcată („cașexie neuropatică"). Pacientul poate părea extrem de bolnav și nu poate să se ridice din pat. Reflexele tendinoase pot fi absente pe partea (partele) afectată(e). Uneori există răspunsuri plantare extensoare și proteina lichidului cefalorahidian este adesea crescută. Se crede că această afecțiune implică infarctul acut al neuronilor motori inferiori ai plexului lombo-sacral. Alte leziuni care implică acest plex, cum ar fi neoplasmele și boala discului lombar, trebuie excluse. Deși recuperarea are loc de obicei în 12 luni, unele deficite sunt permanente. Managementul este în principal de sprijin.

Mononeuropatie

Funcția motorie sau senzorială poate fi afectată într-un singur nerv periferic sau cranian. Spre deosebire de progresia treptată a neuropatiilor distale simetrice și autonome,

mononeuropatiile sunt severe și cu debut rapid, dar în cele din urmă își revin. Nervii cel mai frecvent afectați sunt nervii cranieni 3 și 6 (care duc la diplopie) și nervii femurali și sciatici. Rareori, implicarea altor nervi unici determină pareze și parestezii la nivelul toracelui și trunchiului (radiculopatii truncale).

Paralizii de compresie nervoasă sunt mai frecvente în diabet, afectând frecvent nervul median, dând imaginea clinică a sindromului de tunel carpian și mai rar nervul ulnar. Compresia laterală a nervului popliteu provoacă ocazional căderea piciorului. Paraliziile de compresie pot fi mai frecvente din cauza glicozilării și îngroșării țesutului conjunctiv și/sau din cauza susceptibilității crescute a nervilor afectați de microangiopatia diabetică.

Neuropatie autonomă

Acest lucru nu este neapărat asociat cu neuropatia somatică periferică. Nervii parasimpatici sau simpatici pot fi afectați predominant în unul sau mai multe sisteme viscerale. Simptomele și semnele rezultate sunt enumerate în Caseta 21.41 și testele funcției autonome în Caseta 21.42. Dezvoltarea neuropatiei autonome este mai puțin legată de controlul metabolic slab decât neuropatia somatică, iar controlul îmbunătățit are ca rezultat rareori îmbunătățirea simptomelor. În 10 ani de la dezvoltarea simptomelor evidente de neuropatie autonomă, 30-50% dintre pacienți sunt morți, mulți din cauza stopului cardiorespirator brusc. Pacienții cu hipotensiune arterială posturală (o scădere a presiunii sistolice de 30 mmHg sau mai mult când stau în picioare din decubit dorsal) au cea mai mare mortalitate ulterioară.

Caracteristicile clinice ale neuropatiei autonome Cardiovasculare

Hipotensiune arterială posturală • Frecvență cardiacă fixă

Tahicardie de repaus

Gastrointestinal

Disfagia, datorată atoniei esofagiene

Plinătatea abdominală, greață și vărsături, instabilă

glicemie, din cauza golirii gastrice întârziate („gastropareză”)

Diaree nocturnă ± incontinență fecală

Constipatie, datorata atoniei colonului

Genito-urinar

Dificultate la micțiune, incontinență urinară, infecție recurentă, din cauza vezicii atone

Disfuncția erectilă și ejacularea retrogradă

Sudomotor

Transpirații nocturne fără • Anhidroză; fisuri în

hipoglicemie picioare

Transpirație gustativă

Vasomotor

Picioarele simt rece, din cauza pierderii răspunsurilor vasomotorii ale pielii

Edem dependent, datorat pierderii tonusului vasomotor și creșterii permeabilității vasculare

Formație buloasă

Pupilara

Scăderea mărimii pupilei • Reflexe întârziate sau absente

Rezistenta la midriatice la lumina

Teste reflexe simple

Răspunsuri ale ritmului cardiac și ale tensiunii arteriale la mânerul susținut

Variabilitatea ritmului cardiac folosind analiza spectrală de putere a monitorizării ECG

Variabilitatea ritmului cardiac și a tensiunii arteriale utilizând analiza în domeniul timpului a monitorizării ambulatorie

Scanarea MIBG (met-iodobenzilguanidină) a inimii

1 Omiteți la pacienții cu terapie laser anterioară pentru retinopatie proliferativă. 2 Evitați brațul cu fistulă arteriovenoasă la pacienții dializați.

Disfuncția erectilă

Insuficiența erectilă (impotența) afectează 30% dintre bărbații diabetici și este adesea multifactorială. Deși neuropatia și cauzele vasculare sunt comune, factorii psihologici, inclusiv depresia, anxietatea și reducerea libidoului, pot fi parțial responsabili. Alcoolul și medicamentele antihipertensive, cum ar fi diureticele tiazidice și antagoniștii receptorilor Ș-adrenergici (Ș-blocante), pot provoca disfuncție sexuală, iar pacienții au o cauză endocrină precum deficitul de testosteron sau hiperprolactinemia. Pentru mai multe informații, vezi pagina 474.

management

Managementul neuropatiilor este prezentat în Caseta 21.43.

Piciorul diabetic

Piciorul este un loc frecvent al complicațiilor la pacienții cu diabet și din acest motiv îngrijirea picioarelor este deosebit de importantă. Necroza tisulară la nivelul picioarelor este un motiv frecvent de internare în spital la pacienții diabetici. Tratamentul complicațiilor diabetului la nivelul piciorului reprezintă mai multe zile de spitalizare decât orice altă complicație legată de diabet.

Etiologie

Ulcerația piciorului apare ca urmare a unui traumatism (adesea banal) în prezența neuropatiei și/sau a bolii vasculare periferice (vezi p. 600 și Fig. 21.15), infecția aparând ca fenomen secundar după

Opțiuni de management pentru neuropatiile periferice senzoriomotorii și autonome

Dureri și parestezii din neuropatiile somatice periferice

Terapie intensivă cu insulină (control glicemic strict)

Anticonvulsivante (gabapentin, pregabalin, carbamazepină, fenitoină)

Antidepresive triciclice (amitriptilină, imipramină)

Alte antidepresive (duloxetină)

Depletor de substanță P (capsaicină - topic)

Opiacee (tramadol, oxicodonă)

Stabilizatori de membrană (mexiletină, lidocaină IV)

Antioxidant (acid a-lipoic)

Hipotensiune arterială posturală

Ciorapi de sprijin

Fludrocortizon

AINS

agonist al receptorilor α-adrenergici (midodrin)

Gastropareza

Antagoniști ai dopaminei (metoclopramidă, domperidonă)

Eritromicina

Stimulator gastric; alimentație enterală percutanată (jejunală) (vezi Fig. 5.17, p. 123)

Diaree (pag. 857)

Loperamidă

Antibiotice cu spectru larg

Clonidina

Octreotide

Constipaţie

Laxative stimulatoare (sennă)

Vezica atonică

Auto-cateterizare intermitentă (p. 1175)

Transpirație excesivă

Medicamente anticolinergice (propantelină, poldină, oxibutinină)

Clonidina

Agent antimuscarinic topic (crema de glicopirolat)

Disfuncție erectilă (pag. 474)

Inhibitori de fosfodiesteraza de tip 5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil) - oral

Agonist dopaminergic (apomorfina) - sublingual

Prostaglandina E1 (alprostadil) - injectată în corpul cavernos sau administrarea intrauretrală de pelete

Dispozitive de tumescenta cu vid

Proteză peniană implantată

Consiliere psihologică; terapie psihosexuală

(AINS = medicamente antiinflamatoare nesteroidiene)

perturbarea epidermei protectoare. Majoritatea ulcerelor se dezvoltă la locul unei plăci de piele calus, sub care apare necroza tisulară și în cele din urmă iese la suprafață. În multe cazuri, sunt implicate mai multe componente, dar uneori predomină neuropatia sau ischemia, așa cum este ilustrat în Caseta 21.44. Ischemia singură reprezintă o minoritate de

ulcere ale piciorului la pacienții diabetici, majoritatea fiind fie neuropatice, fie neuro-ischemice.

Neuro-artropatia Charcot este o afectiune progresiva care afecteaza oasele si articulatiile piciorului; se caracterizează prin inflamație precoce și apoi luxație articulară, subluxație și fracturi patologice ale piciorului.

Boala vasculară periferică

Ulcer neuropatic

Ghearele degetelor de la picioare

Neuropatie cu mănuși și ciorapi

Pulsuri absente Picioare reci

Piele uscată, crăpată

Calus

Pierderea părului la picioare

± Ocluzia arterială proximală

Gangrenă digitală

Fig. 21.15 Boala piciorului diabetic. Pacienții cu diabet pot avea neuropatie, boli vasculare periferice sau ambele. Se crede că ghearele degetelor de la picioare sunt cauzate de atrofia musculară intrinsecă și dezechilibrul ulterior al funcției musculare și provoacă o presiune crescută asupra capului metatarsian și presiune asupra degetelor flectate, ceea ce duce la creșterea calusului și a riscului de ulcerație. Un picior Charcot apare numai în prezența neuropatiei și are ca rezultat distrugerea osoasă și, în cele din urmă, deformarea (această radiografie arată un „picior inferior basculant"). Angiografia arată boala arterelor femurale superficiale (ocluzia stângă și stenoză la dreapta). Inseturi (ocluzie arterială proximală) de la Medscape; (Ghearele degetelor) Bowker și Pfeifer 2008; (Ulcer neuropatic al piciorului) Levy și Valabhji 2008; (Cangrenă digitală) Swartz 2006 - vezi p. 836.

pacienții neuropatici, ducând adesea la o deformare debilitantă (vezi Fig. 21.15 și p. 798). Neuroartropatia Charcot poate apărea în orice afecțiune care provoacă neuropatie (inclusiv sifilis, leziuni ale măduvei spinării, siringomielie și așa mai departe), dar diabetul este cea mai frecventă cauză. Mecanismele fiziopatologice rămân prost înțelese, dar pot implica traume nepercepute care duc la distrugere progresivă (teoria „neurotraumatică") și/sau creșterea fluxului sanguin care duce la o nepotrivire a distrugerii și sintezei osoase (teoria „neurovasculară"). Dovezi mai recente indică o inflamație dezordonată mediată prin factorul nuclear kappa B (NFKB)/activatorul receptorului căii ligandului NFkB (RANKL), deschizând calea pentru studiile inhibitorului RANKL, denosumab (p. 1124).

management

Managementul poate fi împărțit în prevenirea primară și tratamentul unei probleme active. Toți pacienții trebuie educați cu privire la măsurile preventive (caseta 21.45). Picioarele pacienților cu diabet zaharat trebuie examinate anual, urmând pașii enumerați la pagina 799. Sunt necesare două teste simple pentru a grada riscul unui pacient: trebuie utilizat un monofilament de 10 g pentru a evalua senzația în cinci puncte de pe fiecare picior, iar

pulsurile piciorului trebuie palpate (dorsalis pedis și/sau tibial posterior). Combinate cu scenariul clinic, aceste teste ghidează trimiterea și monitorizarea corespunzătoare (Fig. 21.16). Îndepărtarea calusului pielii cu un bisturiu se face, de obicei, cel mai bine de către un podiatru care are pregătire de specialitate și experiență în problemele piciorului diabetic.

Ulcer la picior

Odată ce se dezvoltă un ulcer al piciorului, pacienții ar trebui în mod ideal să fie îndrumați către o echipă multidisciplinară pentru picior, care implică un specialist în diabet, un podiatru, un chirurg vascular și un ortezist. Tratamentul presupune: debridarea tesutului mort; tratament prompt, adesea prelungit, cu antibiotice, dacă este necesar, deoarece infecția poate accelera necroza tisulară și poate duce la cangrenă; reducerea presiunii folosind pansamente; utilizarea de încălțăminte orteză specială;

Informații suplimentare și mulțumiri

Ulcer actual al piciorului, infecție,
ischemie critică, cangrenă sau
picior umflat inexplicabil, fierbinte și roșu

Ulcer sau amputare anterioară a piciorului

Sensabil afectat
și
pulsurile piciorului absente

Tulburări de senzație Calusul pielii sau

—, n deformarea piciorului? nu eu

și

pulsurile piciorului absente

Incapacitatea de a avea
grijă de picioare

Senzație
neafectată,
pulsuri ale piciorului prezente

Screening I

Activ

Ridicat

Da

Moderat

Scăzut

management

Fig. 21.16 Evaluarea riscului și managementul problemelor piciorului în diabet. Adaptare după SIGN 116 - vezi p. 836.

21

Îngrijirea picioarelor la pacienții cu diabet

• Sfaturile preventive pentru toți pacienții diabetici includ: Inspectați picioarele în fiecare zi

Spălaţi picioarele în fiecare zi

Hidratati pielea daca este uscata

Tăiaţi sau pileţi unghiile de la picioare în mod regulat

Schimbaţi şosetele sau ciorapii în fiecare zi

Evitaţi să mergeţi desculţ

Verificaţi încălţămintea pentru corpuri străine

Purtaţi pantofi potriviţi, bine potriviti

Acoperiţi tăieturile minore cu pansamente sterile Nu spargeţi veziculele

Evitaţi remediile fără prescripţie medicală pentru porumb/calus

Sfaturile pentru pacienţii cu risc moderat şi ridicat sunt cele de mai sus, plus:

Nu încercaţi îndepărtarea porumbului Evitaţi temperaturile ridicate şi scăzute

Un podiatru este o parte integrantă a echipei de diabet pentru a asigura o podologie regulată şi eficientă şi pentru a educa pacienţii în îngrijirea picioarelor.

• Încălţămintea ortezică special fabricată şi montată este necesară pentru a preveni reapariţia ulceraţiei şi pentru a proteja picioarele pacienţilor cu neuroartropatie Charcot

şi uneori ghips cu contact total sau cizme aircast inamovibile. Dacă un ulcer este neuro-ischemic, se efectuează adesea o evaluare vasculară, prin ultrasunete sau angiografie, deoarece poate fi necesară revascularizarea prin angioplastie sau intervenţie chirurgicală pentru a permite ulcerului să se vindece. În cazurile de infecţie secundară severă sau gangrenă, poate fi necesară o amputare. Acest lucru poate fi limitat la degetul afectat sau poate implica amputarea mai extinsă a membrelor.

Picior Charcot

Artropatia acută Charcot prezintă aproape întotdeauna semne de inflamaţie - un picior fierbinte, roşu, umflat. Radiografia iniţială poate arăta distrugere osoasă, dar este adesea normală. Deoarece aproximativ 40% dintre pacienţii cu o articulaţie Charcot au şi un ulcer la picior, poate fi dificil să se diferenţieze de osteomielita. Imagistica prin rezonanţă magnetică (RMN) a piciorului este adesea de ajutor. Principalul tratament pentru un picior Charcot activ este imobilizarea şi, în mod ideal, evitarea greutăţii piciorului afectat. Motivul este că, dacă nu se aplică nicio presiune prin picior, procesul distructiv care implică oasele nu va avea ca rezultat o deformare semnificativă atunci când procesul inflamator acut încetează. Imobilizarea se realizează adesea printr-o turnare de ipsos cu contact total sau cizme „aircast”. Faza acută durează adesea 3-6 luni şi uneori mai mult. În faza post-acută are

loc consolidarea și remodelarea fragmentelor de fractură, rezultând în cele din urmă un picior stabil.

Informații suplimentare și mulțumiri

Site-uri web

www.cdc.gov/diabetes/ Resursa de sănătate publică pentru diabet. Site american util cu resurse pentru pacienți și profesioniști din domeniul sănătății.

www.diabetes.org Asociația Americană de Diabet. Include informații despre probleme de cercetare și advocacy.

www.diabetes.org.uk Diabet Marea Britanie. Include informații pentru pacienți și pliante.

www.idf.org Federația Internațională de Diabet. Informații utile despre aspectele internaționale ale îngrijirii și educației.

www.joslin.org Joslin Diabetes Center. Resurse bine scrise pentru pacienți și profesioniști din domeniul sănătății și informații despre cercetarea diabetului.

www.mydiabetesmyway.scot.nhs.uk/ Un site web interactiv pentru diabet pentru pacienții cu diabet și îngrijitorii acestora.

www.ndei.org Inițiativa Națională de Educație pentru Diabet. Educație bazată pe web pentru profesioniștii din domeniul sănătății, inclusiv studii de caz și diapozitive.

Mulțumiri de cifre

Page 798 inset (Acanthosis nigricans) Shotliff K. Diabet și alte boli metabolice. În: Lim E (ed). Medicină și chirurgie: un manual integrat. Elsevier; 2007, Fig. 7.11. Copyright © 2007 Edinburgh: Elsevier Ltd. Toate drepturile rezervate.

Fig. 21.6B Adaptat după Holman RR. Diabetes Res Clin Pract 1998; 40 (Supliment): S21-S25.

Fig. 21.7 Adaptat din UK Prospective Diabetes

Grupul de studiu. UKPDS 33. Lancet 1998; 352: 837-853.

Figurile 21.9 și 21.16 Adaptate din ghidul Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) numărul 116.

Fig. 21.15 inserturi (Ocluzie arterială proximală) http://emedicine. medscape.com/article/460178-overview#a0104; (Gheare degetele) Bowker JH, Pfeifer MA. Piciorul diabetic al lui Levin și O'Neal, ediția a 7-a. Philadelphia: Mosby; 2008; Fig. 26-9. Copyright © 2008 de către Mosby, Inc., un afiliat al Elsevier; (Ulcer neuropatic al piciorului) Levy MJ, Valabhji J. Vascular II: The diabetic foot. Chirurgie 2008; 26:25-28, Fig. 2; copyright © 2007 Elsevier Ltd; (Cangrenă digitală) Swartz MH. Manual de diagnostic fizic, ed. a 5-a. Philadelphia: WB Saunders, 2006.

ID Penman

CW Lees

Boala tractului alimentar și pancreas

22

EXAMENUL CLINIC AL TRACTULUI GASTROINTESTINAL

Cap și gât

Paloare Icter Stomatită unghiulară Glosită Mărirea parotidiană Ulcere bucale Dentiție Limfadenopatie

Glanda lui Virchow într-un cancer gastric

Glosita atrofică și A

stomatita unghiulara in deficit de vitamina B12

Mâinile

Clubbing Koilonychia Semne ale bolii hepatice (cap. 23)

Clubbing la pacientul cu malabsorbție A

Piele și nutriție

starea

Vrac muscular Semne de pierdere în greutate

Pyoderma gangrenosum A în colita ulceroasă

Observare

A Cicatrici chirurgicale multiple, o ileostomie prolapsantă și fistule enterocutanate la un pacient cu boala Crohn

Îndurerat/durere? Febră?

Deshidratat? Piele Habitus

Auscultați

Sunete intestinale Bruits

Examen abdominal (vezi alaturat)

Vintre

Hernii Ganglioni limfatici

Observați

Distensie

Mișcări respiratorii

Cicatrici

Culoare

Palpa

Liturghii de licitație/pază

viscerele

Ficat (cap. 23) Rinichi (cap. 17) Splina

Percuta

Ascita

viscerele

Perineu/rectal

(vezi alăturat) Fistule

Etichete cutanate Hemoroizi Mase

Examenul clinic al tractului gastro-intestinal

Examenul abdominal: posibile constatări

Grasimi (obezitate)

lichid (ascita)

Flatus (obstrucție/ileus) Fecale (constipație) Făt (sarcină)

Carcinom cecal Boala Crohn Abces apendice

vezica urinara

Sarcina

Fibroame/carcinom

Bolile tractului gastro-intestinal sunt o cauză majoră de morbiditate și mortalitate. Aproximativ 10% din toate consultațiile medicului generalist din Regatul Unit sunt pentru indigestie, iar 1 din 14 este pentru diaree. Diareea infecțioasă și malabsorbția sunt responsabile pentru multe probleme de sănătate și multe decese în lumea în curs de dezvoltare. Tractul gastrointestinal este cel mai frecvent loc pentru dezvoltarea cancerului. Cancerul colorectal este al doilea cel mai frecvent cancer la bărbați, iar programele de screening bazate pe populație există în multe țări. Tulburările funcționale ale intestinului afectează până la 10-15% din populație și consumă resurse considerabile de îngrijire a sănătății. Bolile inflamatorii intestinale, boala Crohn și colita ulceroasă, afectează împreună 1 din 250 de oameni din lumea occidentală, cu o morbiditate substanțială asociată.

ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE FUNCȚIONALĂ

Esofag, stomac și duoden

Acest tub muscular se întinde pe 25 cm de la cartilajul cricoid până la orificiul cardiac al stomacului. Are un sfincter superior și unul inferior. O undă de deglutiție peristaltică propulsează bolusul alimentar în stomac (Fig. 22.1).

Stomacul acționează ca un „pâlnie”, reținând și măcinant alimente, apoi propulsându-l activ în intestinul subțire superior (Fig. 22.2).

Fig. 22.1 Esofagul: anatomie și funcție. Valul de înghițire.

Vedere endoscopică

840 Fig. 22.2 Anatomie gastrică și duodenală normală.

Distensie gastrica

Gastrin

CCK-2R

Anticiparea sau
mirosul de mâncare

eu

Stimularea vagală

Q Histamina

Celula parietala

y

ACh-R (M3) y

Gastrin

„CCK-

Fig. 22.3 Controlul secreţiei acide. Gastrina eliberată din celulele G antrale ca răspuns la alimente (proteine) se leagă de receptorii colecistochininei (CCK-2R) de pe suprafața celulelor asemănătoare enterocromafinei (ECL), care la rândul lor eliberează histamina. Histamina se leagă de receptorii H2 de pe celulele parietale și acest lucru duce la secreția de ioni de hidrogen, în schimbul ionilor de potasiu la nivelul membranei apicale. Celulele parietale exprimă, de asemenea, CCK-2R și se crede că activarea acestor receptori de către gastrină este implicată în proliferarea reglatoare a celulelor parietale. Activitatea colinergică (vagală) și distensia gastrică stimulează, de asemenea, secreția acidă; somatostatina, polipeptidul intestinal vasoactiv (VIP) și polipeptidul inhibitor gastric (GIP) îl pot inhiba. (ACh-R = receptor de acetilcolină; ATPază = adenozin trifosfatază)

Secretia gastrica

Gastrina, histamina și acetilcolina sunt stimulenții cheie ai secreției acide. Ionii de hidrogen și clorură sunt secretați din membrana apicală a celulelor parietale gastrice în lumenul stomacului de către o adenozin trifosfatază hidrogenpotasică (ATPaza) („pompa de protoni”) (Fig. 22.3). Acidul clorhidric sterilizează tractul gastrointestinal superior și transformă pepsinogenul - care este secretat de celulele principale - în pepsină. Factorul intrinsec glicoproteic, secretat în paralel cu acidul, este necesar pentru absorbția vitaminei B12.

Gastrină, somatostatina și grelină

Hormonul gastrină este produs de celulele G din antru, în timp ce somatostatina este secretată de celulele D în tot stomacul. Gastrina stimulează secreția acidă și creșterea mucoasei, în timp ce somatostatina o suprimă. Grelina, secretată de glandele oxintice, stimulează secreția acidă dar și apetitul și golirea gastrică.

Factori de protecție

Ionii de bicarbonat, stimulați de prostaglandine, mucine și peptide din familia factorului trefoil (TFF) protejează împreună mucoasa gastroduodenală de proprietățile ulcerative ale acidului și pepsinei.

Intestinul subtire

Intestinul subțire se extinde de la ligamentul lui Treitz până la valva ileocecală (Fig. 22.4). În timpul postului, un val de activitate peristaltică trece în intestinul subțire la fiecare 1-2 ore. Intrarea alimentelor în tractul gastrointestinal stimulează activitatea peristaltică a intestinului subțire. Funcțiile intestinului subțire sunt:

digestia (mecanica, enzimatica si peristaltica)

absorbție - produse ale digestiei, apă, electroliți și vitamine

protectie impotriva toxinelor ingerate

reglare imunitară.

Digestia și absorbția

Grăsime

Lipidele dietetice cuprind trigliceride cu lanț lung, esteri de colesterol și lecitină. Lipidele sunt insolubile în apă

Grăsimi alimentare.

Trigliceride

Acizi grași

Fosfolipide (P)

Vitaminele A, D, E și K (V)

Acizi biliari și săruri

V. o°°%

O°O_ ^cP/ \ CL OI /

@ Solubilizarea grăsimilor (micelii „mixte”)

—>Eliberarea CCK din duoden

Secreția de enzime pancreatice

Emulsionarea grăsimilor prin activitate motorie

Contracția vezicii biliare

Micele simple

(3 Digestia trigliceridelor

Lipază Colipază

Trinlvcerides Mononlvoerides Free fatty ii igiycer lues ivioi logiycer lues . ,

Circulația enterohepatică

acizi

Acizii biliari resorbiți ■ în ileonul terminal ■ *

Absorbție

Chilomicroni/

P

Apoproteine

limfatice

Enterocit

Fig. 22.5 Digestia grăsimilor. Pasul 1: Faza luminală. Acizii grași stimulează eliberarea colecistochininei (CCK) din duoden și jejunul superior. CCK stimulează eliberarea de amilaze, lipaze, colipaze și proteaze din pancreas, provoacă contracția vezicii biliare și relaxează sfincterul lui Oddi, ducând bilei să curgă în intestin. Pasul 2: solubilizarea grăsimilor. Acizii biliari și sărurile se combină cu grăsimile alimentare pentru a forma micelii mixte, care conțin, de asemenea, colesterol și vitamine solubile în grăsimi. Pasul 3: Digestia. Lipaza pancreatică, în prezența co-factorului său, colipaza, scindează trigliceridele cu lanț lung, producând acizi grași și monogliceride. Pasul 4: Absorbție. Miceliile mixte difuzează până la marginea periei a enterocitelor. În interiorul graniței, acizii grași cu lanț lung se leagă de proteine, care transportă acizii grași în celulă, în timp ce colesterolul, acizii grași cu lanț scurt, fosfolipidele și vitaminele liposolubile intră direct în celulă. Sărurile biliare rămân în lumenul intestinal subțire și sunt transportate activ din ileonul terminal în circulația portală și returnate în ficat (circulația enterohepatică). Pasul 5: Reesterificare. În enterocit, acizii grași sunt reesterificați pentru a forma trigliceride. Trigliceridele se combină cu esterul colesterolului, vitaminele liposolubile, fosfolipidele și apoproteinele pentru a forma chilomicroni. Pasul 6: Transport. Chilomicronii părăsesc enterocitele prin exocitoză, intră în limfatice mezenterice, trec în ductul toracic și ajung în cele din urmă în circulația sistemică.

și suferă lipoliză și încorporare în micelii mixte înainte de a putea fi absorbite în enterocite împreună cu vitaminele liposolubile A, D, K și E. Lipidele sunt procesate în enterocite și trec prin limfatice în circulația sistemică. Absorbția și digestia grăsimilor pot fi considerate ca un proces treptat, așa cum este subliniat în Figura 22.5.

Carbohidrați

Amidonul este hidrolizat de amilazele salivare și pancreatice pentru a limita alfa dextrine care conțin 4-8 molecule de glucoză; la dizaharidă, maltoză; iar la trizaharidă, maltotrioză.

Dizaharidele sunt digerate de enzimele fixate pe membrana microviloasă pentru a forma monozaharidele, glucoza, galactoza și fructoza. Glucoza și galactoza intră în celulă printr-un proces care necesită energie care implică o proteină purtătoare, iar fructoza intră prin difuzie simplă.

Proteină

Etapele implicate în digestia proteinelor sunt prezentate în Figura 22.6. Digestia intragastrică de către pepsină este cantitativ modestă, dar importantă deoarece polipeptidele și aminoacizii rezultați stimulează eliberarea CCK din mucoasa jejunului proximal, care la rândul său stimulează eliberarea de proteaze pancreatice, inclusiv tripsinogen, chimotripsinogen, pro-elastaze și procarboxipeptidaze, din pancreas. La

expunerea la enterokinaza de la marginea periei, tripsinogenul inert este transformat în enzima proteolitică activă tripsina, care activează celelalte proenzime pancreatice. Tripsina digeră proteinele pentru a produce oligopeptide, peptide și aminoacizi. Oligopeptidele sunt hidrolizate în continuare de enzimele de la marginea periei pentru a produce dipeptide, tripeptide și aminoacizi. Aceste peptide mici și aminoacizii sunt transportați activ în enterocite, unde peptidazele intracelulare digeră în continuare peptidele în aminoacizi. Aminoacizii sunt apoi transportați activ prin membrana celulară bazală a enterocitelor în circulația portală și în ficat.

Apă și electroliți

Absorbția și secreția de electroliți și apă au loc în tot intestinul. Electroliții și apa sunt transportați pe două căi:

calea paracelulară, în care fluxul pasiv prin joncțiuni strânse dintre celule este o consecință a gradienților osmotici, electrici sau hidrostatici

calea transcelulară prin membranele apicale și bazolaterale prin purtători de transport activ specifici care necesită energie (pompe).

La indivizii sănătoși, echilibrul lichidelor este strict controlat, astfel încât doar 100 ml din cei 8 litri de lichid care intră zilnic în tractul gastrointestinal sunt excretați în scaun (Fig. 22.7).

Vitamine și oligoelemente

Vitaminele solubile în apă sunt absorbite în tot intestinul. Absorbția acidului folic, a vitaminei B12, a calciului și a fierului este descrisă la pagina 1024.

Funcția de protecție a intestinului subțire

Mecanisme de apărare fizică

Există mai multe niveluri de apărare în intestinul subțire (Fig. 22.8). În primul rând, lumenul intestinal conține bacterii gazdă, mucine și produse antibacteriene secretate, inclusiv defensine și imunoglobuline care ajută la combaterea infecțiilor patogene. În al doilea rând, celulele epiteliale au membrane de margine de perie relativ impermeabile, iar trecerea între celule este împiedicată de joncțiuni strânse și aderente. Aceste celule pot reacționa la peptide străine („imunitate înnăscută”) folosind receptori de recunoaștere a modelelor găsiți pe suprafețele celulare (receptori Toll) sau intracelular. În cele din urmă, în stratul subepitelial, răspunsurile imune apar sub controlul sistemului imunitar adaptativ ca răspuns la compușii patogeni.

mecanisme de apărare imunologică

Țesutul limfoid asociat mucoasei gastrointestinale (MALT) constituie 25% din țesutul limfatic total al corpului și se află în centrul imunității adaptive. În plasturii lui Peyer,

limfocitele B se diferențiază de celulele plasmatice în urma expunerii la antigene, iar acestea migrează către ganglionii limfatici mezenterici, pentru a intra în fluxul sanguin prin ductul toracic. Celulele plasmatice revin în lamina propria a intestinului prin circulație și eliberează imunoglobulina A (IgA), care este transportată

Aportul de H2O

1200 ml

Gastric

2000 ml

Pancreas
1500 ml

Reabsorbție
colonică
1400 ml

Vena portal A \s 6700 mL

Total în 8200 mL Reabsorbit 8100 mL Excreție de scaun 100 mL

Fig. 22.7 Homeostazia fluidelor în tractul gastrointestinal.

în lumenul intestinului. Limfocitele T intestinale ajută la localizarea celulelor plasmatice la locul expunerii la antigen, precum și producând mediatori inflamatori. Macrofagele din intestin fagocitează materiale străine și secretă o serie de citokine, care mediază

©

Lumen

@

Epiteliu

inflamaţie. În mod similar, activarea receptorilor IgE de suprafață a mastocitelor duce la degranularea și eliberarea altor molecule implicate în inflamație.

Pancreas

Pancreasul exocrin (caseta 22.1) este necesar pentru digestia grăsimilor, proteinelor și carbohidraților. Proenzimele sunt secretate de celulele acinare pancreatice ca răspuns la hormonii gastrointestinali circulanți (Fig. 22.9) și sunt activate de tripsină. Fluidul bogat în

bicarbonat este secretat de celulele ductulare pentru a produce un pH alcalin optim pentru activitatea enzimatică.

Colon

Colonul (Fig. 22.10) absoarbe apa si electrolitii. De asemenea, acționează ca organ de stocare și are activitate contractilă. Apar două tipuri de contracție. Prima dintre acestea este segmentarea (contracția inelului), care duce la amestecare, dar nu la propulsie; aceasta promovează absorbția apei și a electroliților. Undele de propulsie (contracție peristaltică) apar de mai multe ori pe zi și propulsează fecalele în rect. Toată activitatea este stimulată după mese, probabil ca răspuns la eliberarea de motilină și CCK. Continența fecală depinde de menținerea unghiului ano-rectal și de contracția tonică a sfincterului anali extern. La defecare, există relaxarea mușchilor anorectali, creșterea presiunii intra-abdominale din manevra Valsalva și contracția mușchilor abdominali și relaxarea sfincterelor anali.

Controlul funcției gastro-intestinale

Secreția, absorbția, activitatea motorie, creșterea și diferențierea intestinului sunt toate modulate de o combinație de factori neuronali și hormonali.

Sistemul nervos și funcția gastrointestinală

Sistemul nervos central (SNC), sistemul autonom (ANS) și sistemul nervos enteric (ENS) interacționează pentru a regla funcția intestinală. ANS cuprinde:

• căi parasimpatice (eferente vagale și sacrale), care sunt colinergice, cresc tonusul mușchilor netezi și favorizează relaxarea sfincterului

Ampula accesorie MRCP-pancreas normal

Duoden

Ampula lui Vater

Substanța P

CCK Secretin VIP Acetilcolina

Proenzima ^■ ►HCO3" + apă

5 cm

Ductilul

Fig. 22.9 Structura și funcția pancreatică. Celulele ductulare secretă lichid alcalin ca răspuns la secretină. Celulele acinare secretă enzime digestive din granulele de zimogen ca răspuns la o serie de secretagogi. Fotografia prezintă un canal pancreatic normal (PD) și ramuri laterale, așa cum sunt definite la colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (MRCP). Observați calculii accidentali în vezica biliară și în canalul biliar comun (săgeată). (CCK = colecistochinină; VIP = polipeptidă intestinală vasoactivă)

Colon transvers

Colon ascendent

valva leocecală

Cecum

Apendice

Rect

Anal intern

Canal anal

Colon descendent

Artera mezenterică inferioară

Artera mezenterică superioară

Sfincterul anal extern

Fig. 22.10 Colonul, rectul și canalul anal normal.

Colonul sigmoid

22

• căile simpatice, care eliberează noradrenalina (norepinefrină), reduc tonusul mușchilor netezi și stimulează contracția sfincterului.

Sistemul nervos enteric

În combinație cu ANS, ENS simte conținutul și condițiile intestinale și reglează motilitatea, schimbul de lichide, secreția, fluxul sanguin și alte funcții cheie ale intestinului. Acesta

cuprinde două rețele majore intrinsece peretelui intestinal. Plexul mienteric (Auerbach) din stratul muscular neted reglează controlul motor; iar plexul submucos (Meissner) exercită control secretor asupra epiteliului, celulelor enteroendocrine și vaselor submucoase. Împreună, aceste plexuri formează o plasă neuronală cu două straturi de-a lungul lungimii intestinului. Deși este conectat central prin ANS, ENS poate funcționa autonom, folosind o varietate de transmițători, inclusiv acetilcolina, noradrenalina (norepinefrina), 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina), oxidul nitric, substanța P și peptida legată de gena calcitoninei (CGRP). Există bucle reflexe locale în cadrul ENS, dar și anse care implică ganglionii celiaci și mezenterici și ganglionii paravertebrali. Sistemul parasimpatic stimulează în general motilitatea și secreția, în timp ce sistemul simpatic acționează în general într-un mod inhibitor.

Peristaltismul

Peristaltismul este un reflex declanșat de distensia peretelui intestinal, care constă într-un val de contracție musculară circulară pentru a propulsa conținutul din esofag către rect. Poate fi influențat de inervație, dar funcționează independent. Rezultă dintr-un ritm electric de bază care provine din celulele interstițiale ale lui Cajal din stratul circular al mușchiului neted intestinal. Acestea sunt celule stelate de origine mezenchimală cu caracteristici ale mușchilor netezi, care acționează ca „stimulator cardiac” al intestinului.

Complexe motorii migratoare

Complexele motorii migratoare (MMC) sunt valuri de contracție care se răspândesc de la stomac la ileon, care apar cu o frecvență de aproximativ 5 pe minut la fiecare 90 de minute sau cam asa ceva, între mese și în timpul postului. Ele pot servi pentru a mătura conținutul intestinal distal, în pregătirea pentru următoarea masă și sunt inhibate prin mâncare.

Hormonii intestinali

Originea, acțiunea și controlul majorilor hormoni intestinali, peptide și transmițători de semnalizare non-peptidici sunt rezumate în Caseta 22.2.

INVESTIGAREA BOLII GASTROINTESTINALE

O gamă largă de teste sunt disponibile pentru investigarea pacienților cu simptome gastrointestinale. Acestea pot fi clasificate în linii mari în teste de structură, teste de infecție și teste de funcționare.

Imagistica

Raze X simple

Radiografiile simple ale abdomenului sunt utile în diagnosticul obstrucției intestinale sau al ileusului paralitic, unde pot fi observate ansele intestinale dilatate și (în poziție erectă) nivelurile de lichide. De asemenea, pot fi detectați ganglionii limfatici calcificați, litiază biliară și litiază renală. Radiografia toracică

(efectuat cu pacientul in pozitie erectie) este utila in diagnosticul suspectarii perforatii, intrucat prezinta aer liber subdiafragmatic.

Studii de contrast

Raze X cu substanță de contrast sunt de obicei efectuate pentru a evalua nu numai anomaliile anatomice, ci și motilitatea. Sulfatul de bariu oferă o bună acoperire a mucoasei și o opacificare excelentă, dar poate precipita impactul proximal unei leziuni obstructive. Contrastul solubil în apă este utilizat pentru opacizarea intestinului înainte de tomografia computerizată abdominală și în cazurile de suspectare a perforației. Tehnica dublu contrast îmbunătățește vizualizarea mucoasei prin utilizarea gazului pentru a dilata suprafața intestinală acoperită cu bariu. Studiile de contrast sunt utile pentru detectarea defectelor de umplere, cum ar fi tumori, stricturi, ulcere și tulburări de motilitate, dar sunt inferioare procedurilor endoscopice și tehnicilor de imagistică transversală mai sofisticate, cum ar fi tomografia computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică. Utilizările și limitările majore ale diferitelor studii de contrast sunt prezentate în Caseta 22.3 și Figura 22.11.

Ecografia, tomografia computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică

Ecografia (US), tomografia computerizată (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) sunt teste cheie în evaluarea bolii intra-abdominale. Sunt non-invazive și oferă imagini detaliate ale conținutului abdominal. Principalele lor aplicații sunt rezumate în Caseta 22.4 și Figura 22.12.

Endoscopie

Videoendoscoapele oferă imagini de înaltă definiție, iar accesoriile pot fi transmise prin endoscop pentru a permite atât proceduri de diagnostic, cât și terapeutice, dintre care unele sunt ilustrate în Figura 22.13. Endoscoapele cu lentile de mărire permit observarea detaliilor aproape microscopice, iar modalitățile de imagistică, cum ar fi endomicroscopia confocală, autofluorescența și „imaginile în bandă îngustă", sunt din ce în ce mai folosite pentru a detecta anomalii subtile care nu sunt vizibile prin endoscopia standard cu „lumină albă".

Endoscopie gastrointestinală superioară

Aceasta se efectuează sub sedare ușoară de benzodiazepină intravenoasă sau folosind doar spray pentru gât anestezic local, după ce pacientul a ținut post cel puțin 4 ore. Cu pacientul în poziția laterală stângă, se poate vedea întregul esofag (cu excepția faringelui), stomacul și primele două părți ale duodenului. Indicațiile, contraindicațiile și complicațiile sunt date în Caseta 22.5.

Inghitire/masa cu bariu

Continuare cu bariu

Clismă cu bariu

Indicații și tulburări de motilitate (acalazie și diaree și dureri abdominale mici

utilizări majore gastropareza) origine intestinală

Perforație sau fistulă (neionică Posibilă obstrucție prin stricturi

contrast) Malabsorbție suspectată

Evaluarea bolii Crohn

Limitări

Risc de aspirație

Detaliu slab al mucoasei

Sensibilitate scăzută pentru cancerul precoce

Incapacitatea de a face biopsie

Expunere la radiații consumatoare de timp Insensibilitate relativă

Alterarea obiceiului intestinal

Evaluarea stricturilor sau a bolii diverticulare

Megacolon

Constipație cronică

Dificil la pacienții fragili sau incontinenti

Sigmoidoscopie necesară pentru a vedea rectul Sensibilitate scăzută pentru leziuni < 1 cm

O

Fig. 22.11 Exemple de radiologie de contrast. [A] Înghițirea neionică de contrast arată scurgerea de contrast (săgeată) în mediastin după dilatarea stricturii. [B] Continuare cu bariu. Există mai mulți diverticuli (săgeți) la acest pacient cu diverticuloză jejunală. [C] Clismă cu bariu care prezintă boală diverticulară severă. Există tortuozitate și îngustare a colonului sigmoid cu diverticuli multipli (săgeți).

22.4 Imagistica în gastroenterologie

Ultrasunete

Indicatii si masele abdominale

utilizări majore

Organomegalie

Ascita

Dilatarea căilor biliare

Calculii biliari

Biopsie ghidată a leziunilor Imagistica intestinului subțire

Limitări

Sensibilitate scăzută pentru leziuni mici

Puține informații funcționale Dependent de operator Gazul și obezitatea pot întuneca vederea

CT

Evaluarea bolii pancreatice Depozite tumorale hepatice Colonografie CT („colonoscopia virtuală")

Stadializarea tumorii

Evaluează vascularitatea leziunii Abcese și colecții

Cost

Doza de radiații

RMN

Stadializarea tumorii hepatice MRCP

Boala pelvină/perianală

fistulele lui Crohn

Vizualizarea intestinului subțire

CT-PET

Detectarea metastazelor neobservate la ecografie sau CT

Imaginile pot fi fuzionate cu CT pentru a forma o imagine compozită

Pacienți claustrofobi Contraindicați în prezența protezelor metalice, stimulatorului cardiac, implanturilor cohleare

Detectarea semnalului depinde de activitatea metabolică din cadrul tumorii - nu toate sunt active metabolic

O

Fig. 22.12 Exemple de ecografie, CT și RMN. [O ecografie care arată calculi biliari mari (săgeată) cu umbrire acustică. [B] CT coronal multidetector care arată tumoră malignă solidă și chistică mare în coada pancreatică (săgeată). (PV = vena portă; L = ficat) [C] RMN pelvin care arată abces pelvin mare (săgeată) posterior de rect la un pacient cu boala Crohn. D] Imagine CT-PET fuzionată care arată două metastaze hepatice (săgeți).

Controlul sângerării

Ligatura varicelor Terapie cu laser Clipare endoscopică

Scleroterapie injectabilă Diatermie

Indicatii

Dispepsie peste 55 de ani sau cu simptome de alarmă

Dureri toracice atipice

Disfagie

vărsături

Pierdere în greutate

Sângerare gastrointestinală acută sau cronică

Screening pentru varice esofagiene la pacienții cu boală hepatică cronică

Scanare CT anormală sau masă de bariu

Biopsii duodenale în investigarea malabsorbției și pentru confirmarea diagnosticului de boală celiacă înainte de începerea dietei fără gluten

Terapeutice, inclusiv tratamentul leziunilor hemoragice, bandaj/injectarea varicelor, dilatarea stricturilor, inserarea de stenturi, plasarea de gastrostomii percutanate

Contraindicații

Șoc sever • Boală respiratorie severă*

Miocardică recentă • Subluxație atlantoaxială*

perforaţie cardiacă viscerală aritmie*

Complicații

Cardiorespirator • Pneumonie de aspiraţie

depresie datorată sedării • Perforaţie

*Acestea sunt contraindicații „relative"; în mâini experimentate, endoscopia poate fi efectuată în siguranță.

Endoscopie cu capsule

Endoscopia cu capsule (Fig. 22.14) folosește o capsulă care conține un dispozitiv de imagistică, baterie, transmițător și antenă; pe măsură ce traversează intestinul subțire, transmite imagini la un reportofon alimentat de baterii purtat pe o centură în jurul taliei pacientului. După aproximativ 8 ore, capsula este excretată. Imaginile din capsulă sunt analizate ca o secvență video și de obicei este posibilă localizarea segmentului de intestin subțire în care se văd leziuni. Anomaliile detectate necesită de obicei enteroscopia pentru confirmare și terapie. Indicațiile, contraindicațiile și complicațiile sunt enumerate în Caseta 22.6.

Enteroscopie cu balon dublu

În timp ce endoscopia poate ajunge la intestinul subțire proximal la majoritatea pacienților, este disponibilă și o tehnică mai nouă numită enteroscopia cu balon dublu, care utilizează un endoscop lung cu o supratub flexibilă. Umflarea și dezumflarea secvențială și repetată a baloanelor de pe vârful supratubului și al enteroscopului permit operatorului să împingă și să tragă de-a lungul întregii lungimi a intestinului subțire până la ileonul terminal, pentru a diagnostica sau trata leziunile intestinului subțire detectate prin capsulă endoscopie sau alte modalități imagistice. Indicațiile, contraindicațiile și complicațiile sunt enumerate în Caseta 22.7.

Sigmoidoscopie și colonoscopie

Sigmoidoscopia poate fi efectuată fie în ambulatoriu folosind un sigmoidoscop de plastic rigid de 20 cm, fie în sala de endoscopie folosind un colonoscop flexibil de 60 cm după pregătirea intestinului. Când sigmoidoscopia este combinată cu proctoscopia, este posibilă detectarea precisă a hemoroizilor, colitei ulceroase și neoplaziei colorectale distale. După curățarea completă a intestinului, este posibil să se examineze întregul colon și ileonul terminal folosind un colonoscop mai lung. Indicațiile, contraindicațiile și complicațiile colonoscopiei sunt enumerate în Caseta 22.8.

Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică Colangiopancreatografia cu rezonanță magnetică (MRCP) a înlocuit în mare măsură retrograda endoscopică

Fig. 22.14 Endoscopie capsulă fără fir. A] Exemple de capsule. B] Imaginea endoscopie a capsulei a malformației vasculare jejunale sângerânde.

22.6 Endoscopie capsulă fără fir

22.8 Colonoscopia

Indicatii*

Sângerare gastrointestinală obscure

Boala Crohn a intestinului subțire

Evaluarea bolii celiace și a complicațiilor acesteia

Screening și supraveghere în sindroamele de polipoză familială

Contraindicații

Strictură a intestinului subțire cunoscută sau suspectată (risc de retenție de capsule)

Atenție la persoanele cu stimulatoare cardiace sau defibrilatoare implantabile

Complicații

• Retenție de capsule (< 1%)

Indicatii

Diagnostic

Sângerare gastrointestinală obscure

Malabsorbție sau diaree inexplicabilă

Constatari radiologice suspecte

Suspiciune de tumoră a intestinului subțire

Supravegherea sindroamelor polipoze

Terapeutic

Coagularea/diatermia leziunilor hemoragice

Plasarea jejunostomiei

Contraindicații

Cât despre endoscopia gastrointestinală superioară

Complicații

Cât despre endoscopia gastrointestinală superioară

Dureri abdominale după procedură (<20%)

Pancreatită (1-3%)

Perforație (mai ales după rezecția polipilor mari)

colangiopancreatografia (CPRE) în evaluarea icterului obstructiv, deoarece oferă imagini comparabile ale arborelui biliar și ale pancreasului, oferind informații care completează cele obținute din CT și examenul ecografic endoscopic (EUS).

Suspiciune de boală inflamatorie intestinală

Diaree cronică

Alterarea obiceiului intestinal

Sângerare rectală sau anemie cu deficit de fier

Evaluarea colonogramei CT anormale sau clismei cu bariu

Screeningul cancerului colorectal

Urmărirea adenomului colorectal și a carcinomului

Proceduri terapeutice, inclusiv rezecția endoscopică, dilatarea stricturilor, laserul, inserarea stentului și coagularea cu plasmă cu argon

Contraindicații

Colită ulcerativă acută severă (prefer sigmoidoscopia flexibilă nepregătită)

Cât despre endoscopia gastrointestinală superioară

Complicații

Depresie cardiorespiratorie datorată sedării

Perforare

Sângerare după polipectomie

*Coloscopia nu este utila in investigarea constipatiei.

Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică Folosind un duodenoscop cu vizualizare laterală, este posibilă canularea canalului pancreatic principal și a canalului biliar comun. În zilele noastre, ERCP este utilizată în principal în tratamentul unei game de boli biliare și pancreatice care au fost identificate prin alte tehnici imagistice, cum ar fi MRCP, EUS și CT. Indicațiile și riscurile pentru ERCP sunt enumerate în Caseta 22.9.

Histologie

Materialul de biopsie obținut în timpul endoscopiei sau percutanat poate oferi informații utile (Caseta 22.11).

Teste de infecție

Culturi bacteriene

Culturile de scaune sunt esențiale în investigarea diareei, mai ales atunci când aceasta este acută sau sângeroasă, pentru identificarea organismelor patogene (cap. 13).

Indicatii

ERCP diagnostic

Boală biliară sau pancreatică în care alte imagini sunt echivoce sau sunt contraindicate

Biopsie ampulară sau citologie biliară

ERCP terapeutic

Boala biliară

Îndepărtarea calculilor ductului biliar comun*

Aliantarea obstrucției biliare maligne

Managementul scurgerilor biliare/leziunilor care complică intervenția chirurgicală

Dilatarea stricturilor benigne

Colangita sclerozantă primară

Boala pancreatică

Drenajul pseudochisturilor și fistulelor pancreatice

Îndepărtarea calculilor pancreatici (cazuri selectate)

Contraindicații

Comorbiditate cardiopulmonară severă

Coagulopatie

Complicații

Apar la 5-10% cu o mortalitate la 30 de zile de 0,5-1%

General

Cât despre endoscopia superioară

Specific

Boala biliară

Sângerare după sfincterotomie

Colangită (dacă obstrucția biliară nu este ameliorată prin CPRE) Impactarea calculilor biliari

Boala pancreatică

Pancreatită acută

Infecția pseudochistului

* Chirurgia laparoscopică este preferată la persoanele în formă care necesită și colecistectomie.

Endoscopie la bătrânețe

Toleranță: procedurile endoscopice sunt în general bine tolerate, chiar și la persoanele foarte în vârstă.

Efecte secundare ale sedării: persoanele în vârstă sunt mai sensibile, iar depresia respiratorie, hipotensiunea și timpii prelungi de recuperare sunt mai frecvente.

Pregătirea intestinului pentru colonoscopie: poate fi dificilă la persoanele fragile, imobile. Preparatele pe bază de fosfat de sodiu pot provoca deshidratare sau hipotensiune arterială și trebuie evitate la cei cu insuficiență cardiacă sau renală subiacentă. Cologramele CT cu pregătire minimă oferă o alternativă excelentă la acești indivizi.

Agenți antiperistaltici: hioscina trebuie evitată la cei cu glaucom și poate provoca și tahiaritmii. Glucagonul este preferat dacă este necesar un agent antiperistaltic.

Serologie

Detectarea anticorpilor joacă un rol limitat în diagnosticul infecției gastrointestinale cauzate de organisme precum Helicobacter pylori, amoeba histolytica.

Teste de respirație

Testele respiratorii non-invazive discutate la pagina 873.

Leziuni maligne suspectate

Evaluarea anomaliilor mucoasei

Diagnosticul infecției (Candida, Helicobacter pylori, Giardia lamblia)

Analiza mutațiilor genetice

excesul bacterian intestinal subțire este discutat la pagina 882.

Teste de funcționare

O serie de teste dinamice pot fi utilizate pentru a investiga aspecte ale funcției intestinale, inclusiv digestia, absorbția, inflamația și permeabilitatea epitelială. Unele dintre cele mai frecvent utilizate sunt enumerate în Caseta 22.12. În evaluarea suspectării malabsorbției, analizele de sânge (hemoleucograma, viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH), proteina C reactivă (CRP), acid folic, vitamina B12, starea fierului, albumina, calciul și fosfatul) sunt esențiale și se efectuează endoscopia pentru a obține biopsii ale mucoasei. Calprotectina fecală este foarte sensibilă la detectarea inflamației mucoasei.

Motilitatea esofagiană

O rândunica cu bariu poate oferi informații utile despre motilitatea esofagiană. Videofluoroscopia, cu evaluare comună de către un terapeut de vorbire și limbaj și un radiolog, poate fi necesară în cazurile dificile. Manometria esofagiană (vezi Fig. 22.1, p. 840), adesea împreună cu măsurători ale pH-ului pe 24 de ore, este valoroasă în diagnosticarea

cazurilor de reflux gastro-esofagian refractar, acalazie și dureri toracice non-cardiace. Testarea impedanței esofagiene este utilă pentru detectarea evenimentelor de reflux non-acide sau gazoase, în special la pacienții cu simptome atipice sau la cei care răspund slab la supresia acidă.

Golirea gastrica

Aceasta implică administrarea unei mese de test care conține solide și lichide etichetate cu diferiți radioizotopi și măsurarea cantității reținute în stomac după aceea (caseta 22.13). Este utilă în investigarea suspectelor de golire gastrică întârziată (gastropareză) când alte studii sunt normale.

Motilitatea colonică și ano-rectală

O radiografie abdominală simplă luată în ziua a 5-a după ingestia de pelete de plastic inert de diferite forme în zilele 1-3 oferă o estimare a timpului de tranzit intestinal întreg. Testul este util în evaluarea constipației cronice, când se poate observa poziția oricăror granule reținute, și ajută la diferențierea cazurilor de tranzit lent de cele datorate defecației obstrucționate. Mecanismul defecației și funcția ano-rectală pot fi evaluate prin manometrie ano-rectală, teste electrofiziologice și proctografie de defecare.

Teste cu radioizotopi

Sunt utilizate multe teste diferite cu radioizotopi (vezi Caseta 22.13). În unele, se obține informații structurale, cum ar fi localizarea unui diverticul Meckel. Alții oferă informații funcționale, cum ar fi rata de golire gastrică sau capacitatea de a reabsorbi acizii biliari. Încă

altele sunt teste de infecție și se bazează pe prezența bacteriilor pentru a hidroliza o substanță de testat marcată radio, urmată de detectarea radioizotopului în aerul expirat, cum ar fi testul de respirație cu uree pentru H. pylori.

PREZENTAREA PROBLEME ÎN BOLILE GASTROINTESTINALE

Disfagie

Disfagia este definită ca dificultate la înghițire. Poate coexista cu arsuri la stomac sau vărsături, dar trebuie diferențiat atât de senzația de globus (în care persoanele anxioase simt un nod în gât fără cauze organice), cât și de odinofagie (durere în timpul înghițirii, de obicei din reflux gastro-esofagian sau candidoză).

Disfagia poate apărea din cauza problemelor la nivelul orofaringelui sau esofagului (Fig. 22.15). Tulburările orofaringiene afectează inițierea deglutiției la nivelul faringelui și sfincterului esofagian superior. Pacientul are dificultăți la inițierea deglutiției și se plânge de sufocare, regurgitare nazală sau aspirație traheală. Pot fi prezente salivare, disartrie, răgușeală și nervi cranieni sau alte semne neurologice. Afecțiunile esofagiene provoacă

disfagie prin obstrucția lumenului sau prin afectarea motilității. Pacienții cu boală esofagiană se plâng de „lipirea” alimentelor după înghițire, deși nivelul la care se simte acest lucru se corelează slab cu locul real al obstrucției. Înghițirea lichidelor este normală până când stricturile devin extreme.

Investigatii

Disfagia trebuie investigată întotdeauna de urgență. Endoscopia este investigația de elecție deoarece permite biopsia și dilatarea stricturilor. Dacă nu este găsită nicio anomalie, atunci este indicată deglutiția cu bariu cu evaluare videofluoroscopică a deglutiției pentru a detecta tulburările majore de motilitate. În unele cazuri, este necesară manometria esofagiană. Manometria de înaltă rezoluție permite clasificarea precisă a anomaliilor. Figura 22.15 rezumă o abordare diagnostică a disfagiei și enumeră cauzele majore.

Dispepsie

Dispepsia descrie simptome precum disconfort, balonare și greață, despre care se crede că provin din tractul gastrointestinal superior. Există multe cauze (caseta 22.14), inclusiv unele care apar în afara sistemului digestiv

Hematemeză și/sau melaena

Disfagie

Masa abdominala palpabila

I 22.14 Cauzele dispepsie

Tulburări gastro-intestinale superioare

sistem. Arsurile la stomac și alte simptome de „reflux” sunt entități separate și sunt considerate în altă parte. Deși simptomele se corelează adesea slab cu diagnosticul de bază, este importantă o anamneză atentă pentru a detecta caracteristicile de „alarma” care necesită investigații urgente (Caseta 22.15) și pentru a detecta simptomele atipice care s-ar putea datora unor probleme din afara tractului gastrointestinal.

Dispepsia afectează până la 80% din populație la un moment dat în viață și majoritatea pacienților nu au o boală de bază gravă. Pacienții care prezintă o nouă dispepsie la o vârstă mai mare de 55 de ani și pacienții mai tineri care nu răspund la tratamentul empiric

necesită investigații pentru a exclude boala gravă. Un algoritm pentru investigarea dispepsiei este prezentat în Figura 22.16.

Arsuri la stomac și regurgitare

Arsurile la stomac descriu disconfort retrosternal, arsător, care se ridică adesea în piept și uneori însoțit de regurgitarea lichidului acid sau amar în gât. Aceste simptome apar deseori după mese, la culcare sau la aplecare, încordare sau ridicare grele. Sunt clasice refluxului gastro-esofagian, dar până la 50%

Test pentru H. pylori, de exemplu serologie, antigen de scaun sau test de respirație cu uree 13C

Pozitiv

Negativ

eu

eradicarea H. pylori

Simptomele se rezolvă

Simptomele persistă

eu

Tratați
simptomatic
sau
luați în considerare alte
diagnostice

eu

Fără
urmărire

eu

Endoscopie

Fig. 22.16 Investigarea dispepsiei.

Alcoolism

Droguri

AINS

Opiacee

Digoxină

Antibiotice

• Citotoxine

Infecții

hepatită

Gastroenterita

Infecția tractului urinar

Metabolic

Cetoacidoza diabetica

boala Addison

Sindromul de vărsături ciclice

Fig. 22.17 Cauzele vărsăturilor.

dintre pacienți prezintă alte simptome, cum ar fi dureri în piept, eructații, halitoză, tuse cronică sau dureri în gât. La pacienții tineri cu simptome tipice și un răspuns bun la schimbările alimentare, antiacide sau supresie acidă nu este necesară investigația, dar la pacienții cu vârsta peste 55 de ani, cei cu simptome de alarmă sau caracteristici atipice, este necesară endoscopia urgentă.

vărsături

Vărsăturile este un reflex complex care implică atât căile neuronale autonome, cât și somatice. Contracția sincronă a diafragmei, a mușchilor intercostali și a mușchilor abdominali crește presiunea intraabdominală și, combinată cu relaxarea sfincterului esofagian inferior, are ca rezultat ejecția forțată a conținutului gastric. Este important să se distingă vărsăturile adevărate de regurgitare și să se determine dacă vărsăturile sunt acute sau cronice (recurente), deoarece cauzele care stau la baza pot diferi. Cauzele majore sunt prezentate în Figura 22.17.

Sângerări gastrointestinale

Hemoragie gastrointestinală superioară acută

Aceasta este cea mai frecventă urgență gastrointestinală, reprezentând 50-170 de internări la spital la 100 000 de locuitori în fiecare an în Marea Britanie. Mortalitatea pacienților internați în spital este de aproximativ 10%, dar există unele dovezi că rezultatul este mai

bun atunci când pacienții sunt tratați în unități specializate. Au fost dezvoltate sisteme de notare a riscului pentru a stratifica riscul de a necesita terapie endoscopică sau un rezultat slab (Caseta 22.16). Avantajul

Psihogen

Tulburări ale SNC

Neuronita vestibulară

Migrenă

Creșterea presiunii intracraniene

Meningita

22

Gastroduodenală

Boala ulcerului peptic

Cancer gastric

Gastropareza

Uremie

Abdomenul acut

Apendicită

Colecistita

Pancreatită

Obstrucție intestinală

22.16 Scorul Blatchford modificat: stratificarea riscului în hemoragia digestivă superioară acută

Scorul Blatchford este că poate fi utilizat înainte de endoscopie pentru a prezice necesitatea intervenției pentru tratarea sângerării. Scorurile scăzute (2 sau mai puțin) sunt asociate cu un risc foarte scăzut de rezultat advers. Cauzele comune sunt prezentate în Figura 22.18.

Evaluare clinică

Hematemeza este roșie cu cheaguri atunci când sângerarea este rapidă și abundentă sau neagră („zaț de cafea") când este mai puțin severă. Sincopa poate apărea și se datorează hipotensiunii arteriale din depleția volumului intravascular. Simptomele anemiei sugerează sângerare cronică. Melaena este trecerea scaunelor negre, gudronoase, care conțin sânge alterat; este de obicei cauzată de sângerare din tractul gastrointestinal superior, deși hemoragia din partea dreaptă a colonului este ocazional responsabilă. Culoarea și mirosul caracteristic sunt rezultatul acțiunii enzimelor digestive și a bacteriilor asupra hemoglobinei. Sângerarea gastro-intestinală superioară acută severă poate provoca uneori scaun maro sau roșu aprins.

management

Principiile managementului de urgență al sângerărilor non-variceale sunt rezumate în Caseta 22.17 și sunt discutate în detaliu mai jos. Managementul sângerării variceale este discutat la pagina 946.

Acces intravenos

Primul pas este să obțineți acces intravenos folosind cel puțin o canulă cu orificiu mare.

Evaluarea clinică inițială

Definiți starea circulatorie. Sângerarea severă provoacă tahicardie, hipotensiune arterială și oligurie. Pacientul are frig și transpirație și poate fi agitat.

Căutați dovezi ale bolii hepatice (p. 922). Icterul, stigmatele cutanate, hepatosplenomegalia și ascita pot fi prezente în ciroza decompensată.

Identificați comorbiditatea. Prezența bolilor cardiorespiratorii, cerebrovasculare sau renale este importantă, atât pentru că acestea pot fi agravate de sângerări acute, cât și pentru că cresc riscurile endoscopiei și operațiilor chirurgicale.

Managementul urgențelor acute

| hemoragie gastrointestinală superioară non-varice

Obțineți acces IV cu canulă cu orificiu mare x 2

Verificați hemoleucograma completă, biochimia de rutină și ecranul de coagulare; sânge încrucișat

Efectuați măsurători orare ale tensiunii arteriale, ale pulsului și ale debitului de urină; luați în considerare monitorizarea presiunii venoase centrale în unitatea de dependență ridicată pentru sângerare severă

Administrați cristaloizi IV la pacienții cu hipotensiune arterială și tahicardie

Transfuzați cu sânge dacă tensiunea arterială rămâne scăzută și pacientul sângerează activ

Organizați endoscopia pentru diagnostic și tratament odată ce pacientul este resuscitat

Administrați perfuzie IV cu inhibitor al pompei de protoni de 72 de ore pentru ulcerul peptic sângerând

Luați în considerare intervenția chirurgicală sau intervenția radiologică (de exemplu embolizarea arterială) dacă sângerarea reapare

Acești factori pot fi combinați folosind scorul Blatchford (vezi Caseta 22.16), care poate fi calculat la pat. Un scor mai mic de 3 este asociat cu un prognostic bun, în timp ce scorurile progresiv mai mari sunt asociate cu rezultate mai slabe.

Investigații de bază

Hemoleucograma completă. Sângerarea cronică sau subacută duce la anemie, dar concentrația de hemoglobină poate fi normală după o sângerare bruscă și majoră până când apare hemodiluția. Trombocitopenia poate fi un indiciu al prezenței hipersplenismului în boala hepatică cronică.

Uree și electroliți. Acest test poate arăta dovezi de insuficiență renală. Ureea din sânge crește pe măsură ce produșii absorbiți din sângele luminal sunt metabolizați de ficat; o uree sanguină crescută cu concentrație normală de creatinină implică sângerare severă.

Testele funcției hepatice. Acestea pot prezenta dovezi ale bolii hepatice cronice.

Timpul de protrombină. Verificați cu sugestia clinică a bolii hepatice sau la pacienții anticoagulați.

Potrivire încrucișată. Cel puțin 2 unități de sânge ar trebui să fie încrucișate.

Resuscitare

Fluide cristaloide intravenoase trebuie administrate pentru a crește tensiunea arterială, iar sângele trebuie transfuzat atunci când pacientul sângerează activ cu tensiune arterială scăzută și tahicardie. Comorbiditățile trebuie gestionate după caz. Pacienții cu suspiciune de boală hepatică cronică ar trebui să primească antibiotice cu spectru larg. Monitorizarea presiunii venoase centrale (CVP) poate fi utilă în sângerările severe, în special la pacienții cu boală cardiacă, pentru a ajuta la definirea volumului de înlocuire a lichidului și la identificarea resângerării.

Oxigen

Acest lucru ar trebui administrat tuturor pacienților aflați în șoc.

Endoscopie

Aceasta ar trebui efectuată după o resuscitare adecvată, în mod ideal în 24 de ore, și va da un diagnostic în 80% din cazuri. Pacienții care au stigmate endoscopice majore de hemoragie recentă (Fig. 22.19) pot fi tratați endoscopic folosind o modalitate termică sau mecanică, cum ar fi o „sondă de încălzire” sau clipuri endoscopice, combinate cu injectarea de adrenalină diluată (epinefrină) în punctul de sângerare ('du). Aceasta poate opri sângerarea activă și, în combinație cu terapia intravenoasă cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP), poate preveni resângerarea, evitând astfel necesitatea intervenției chirurgicale (Casele 22.18 și 22.19). Pacienții care au sângerat din cauza varicelor trebuie tratați prin ligatură cu bandă (p. 946).

Monitorizare

Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape, cu măsurători orare ale pulsului, tensiunii arteriale și debitului de urină.

Modalitate unică versus duală endoscopică

~ 1 terapie în ulcere hemoragice cu risc crescut

„Adăugarea unei a doua proceduri la injecția cu adrenalină (epinefrină) reduce și mai mult ratele de sângerare de la 18,5% la 10% (risc relativ 0,55) și intervenția chirurgicală de

urgență de la 10,8% la 6,7% (risc relativ 0,69). Mortalitatea scade de la 4,7% la 2,5% (risc relativ 0,52; interval de încredere 95% 0,38 la 1,05), fără semnificație statistică. Riscul de sângerare ulterioară a scăzut, indiferent de ce a doua procedură a fost aplicată (clipuri sau termice).'

• Vergara M, et al. Injecția cu epinefrină versus injecția cu epinefrină și o a doua metodă endoscopică în ulcerele hemoragice cu risc ridicat. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2007, numărul 2. Art. nu. CD005584 (actualizat 2009).

Pentru mai multe informații: www.cochrane.org/cochrane-reviews

Terapie medicamentoasă adjuvantă pentru ulcere hemoragice

„Perfuziile intravenoase cu inhibitori ai pompei de protoni reduc resângerarea (NNTb = 12) și nevoia de intervenție chirurgicală (NNTB = 20), dar nu și mortalitatea, la pacienții care au fost supuși terapiei endoscopice pentru hemoragia majoră cu ulcer peptic. Când sunt administrate înainte de endoscopie, acestea reduc nevoia de terapie endoscopică și de spitalizare, dar nu și nevoia de intervenție chirurgicală sau mortalitate.

Leontiadis GI, et al. BMJ 2005; 330:568-575.

Lau JY, et al. New Engl J Med 2007; 356:1631-1640.

Pentru mai multe informații: www.sign.ac.uk

22.20 Cauze ale sângerării gastrointestinale inferioare

Chirurgie

Intervenția chirurgicală este indicată atunci când hemostaza endoscopică nu reușește să oprească sângerarea activă și dacă resângerarea apare o dată la un pacient în vârstă sau fragil, sau de două ori la un pacient mai tânăr, mai în formă. Dacă este disponibilă, embolizarea angiografică este o alternativă eficientă la intervenția chirurgicală la pacienții fragili.

Alegerea operației depinde de localizarea și diagnosticul leziunii hemoragice. Ulcerele duodenale sunt tratate prin alergare insuficientă, cu sau fără piloroplastie. De asemenea, poate fi efectuată underrunning pentru ulcerul gastric (trebuie luată o biopsie pentru a exclude carcinomul). Excizia locală poate fi efectuată, dar atunci când niciunul nu este posibil, este necesară gastrectomia parțială. După intervenția chirurgicală pentru sângerare ulceroasă, toți pacienții trebuie tratați cu terapie de eradicare a H. pylori dacă testul este

pozitiv și ar trebui să evite AINS. Eradicarea cu succes trebuie să fie confirmată prin respirație ureică sau testarea antigenului fecal.

Sângerare gastrointestinală inferioară

Acest lucru se poate datora hemoragiei de la colon, canalul anal sau intestinul subțire. Este util să se distingă acei pacienți care prezintă sângerare abundă, acută de cei care prezintă sângerare cronică sau subacută de severitate mai mică (Caseta 22.20).

Sângerare gastrointestinală inferioară acută severă Aceasta se prezintă cu diaree abundentă roșie sau maro și cu șoc. Boala diverticulară este cea mai frecventă cauză și se datorează adesea eroziunii unei artere din gura unui diverticul. Sângerarea se oprește aproape întotdeauna spontan, dar dacă nu se întâmplă, segmentul bolnav al colonului trebuie rezecat după confirmarea locului prin angiografie sau colonoscopie. Angiodisplazia este o boală a vârstnicilor, în care se dezvoltă malformații vasculare la nivelul colonului proximal. Sângerarea poate fi acută și abundentă; de obicei se oprește spontan, dar se repetă de obicei. Diagnosticul este adesea dificil. Colonoscopia poate evidenția pete vasculare caracteristice și, în faza acută, angiografia viscerală poate evidenția sângerare în lumenul intestinal și o venă mare anormală, drenantă. La unii pacienți, diagnosticul se realizează numai prin laparotomie cu colonoscopie pe masă. Tratamentul de elecție este ablația termică endoscopică, dar poate fi necesară rezecția intestinului afectat dacă sângerarea continuă. Ischemia intestinală datorată ocluziei arterei mezenterice inferioare se poate prezenta cu colici abdominale și sângerări rectale. Ar trebui luat în considerare la pacienții (în special la vârstnici) care prezintă semne de ateroscleroză generalizată. Diagnosticul se pune la colonoscopie. Rezecția este necesară numai în prezența peritonitei. Diverticulul Meckel cu epiteliu gastric ectopic se poate ulcera și eroda într-o arteră majoră. Diagnosticul trebuie luat în considerare la copiii sau adolescenții care prezintă sângerări gastrointestinale inferioare abundente sau recurente. O scanare Meckel 99mTc-pertechnate este uneori pozitivă, dar diagnosticul este de obicei pus doar prin laparotomie, moment în care diverticulul este excizat.

Sângerări gastrointestinale inferioare subacute sau cronice

Acest lucru poate apărea la toate vârstele și se datorează de obicei hemoroizilor sau fisurii anale. Sângerarea hemoroidală este roșu aprins și apare în timpul sau după defecare. Proctoscopia poate fi folosită pentru a pune diagnosticul, dar subiecții care au alterat obiceiul intestinal și cei care prezintă peste 40 de ani trebuie să fie supuși unei colonoscopii pentru a exclude cancerul colorectal coexistent. Fisura anală trebuie suspectată atunci când apar sângerări rectale proaspete și dureri anale în timpul defecării.

Sângerare gastrointestinală majoră de cauză necunoscută

La unii pacienți care prezintă sângerări gastro-intestinale majore, endoscopia superioară și colonoscopia nu reușesc să dezvăluie un diagnostic. Când sângerarea severă care pune viața în pericol continuă, este indicată angiografia mezenterică CT de urgență. Acest lucru va

identifica de obicei locul dacă rata sângerării depășește 1 ml/min și apoi embolizarea angiografică formală poate opri adesea sângerarea. Dacă angiografia este negativă sau sângerarea este mai puțin severă, enteroscopia cu împingere sau cu balon dublu poate vizualiza intestinul subțire (Fig. 22.20) și poate trata sursa de sângerare. Capsula endoscopia fără fir este adesea folosită pentru a defini o sursă de sângerare înainte de enteroscopia. Când toate celelalte eșuează, este indicată laparotomia cu endoscopie pe masă.

Sângerări gastro-intestinale oculte cronice

În acest context, ocult înseamnă că sângele sau produsele sale de degradare sunt prezente în scaun, dar nu pot fi văzute cu ochiul liber. Sângerarea ocultă poate ajunge la 200 ml pe zi și poate provoca anemie prin deficit de fier. Orice cauză a sângerării gastrointestinale poate fi responsabilă, dar cea mai importantă este cancerul colorectal, în special carcinomul de cecum, care poate să nu producă simptome gastrointestinale. În practica clinică, investigarea

Fig. 22.20 Leziune angiodisplazică jejunală observată la enteroscopie La un pacient cu sângerare obscure recurentă.

tractul gastrointestinal superior și inferior trebuie luat în considerare ori de câte ori un pacient prezintă anemie feriprivă inexplicabilă. Testarea scaunului pentru prezența sângelui este inutilă și nu ar trebui să influențeze dacă tractul gastro-intestinal este realizat sau nu, deoarece sângerarea de la tumori este adesea intermitentă și un test negativ de sânge ocult fecal (FOB) nu exclude diagnosticul. Singura valoare a testării FOB este ca mijloc de screening a populației pentru neoplazia de colon la indivizii asimptomatici (p. 916).

Diaree

Diareea este definită ca trecerea a peste 200 g de scaun zilnic, iar măsurarea volumului scaunului este utilă pentru a confirma acest lucru. Cel mai sever simptom la mulți pacienți este urgența defecării, iar incontinența fecală este un eveniment comun în bolile diareice acute și cronice.

Diaree acută

Acest lucru este extrem de comun și se datorează, de obicei, transmiterii fecal-orale a bacteriilor sau a toxinelor, virușilor sau paraziților acestora (cap. 13). Diareea infecțioasă

este de obicei de scurtă durată, iar pacienții care prezintă un istoric de diaree care durează mai mult de 10 zile au rareori o cauză infecțioasă. O varietate de medicamente, inclusiv antibiotice, medicamente citotoxice, IPP și AINS, pot fi responsabile.

Diaree cronică sau recidivante

Cea mai frecventă cauză este sindromul colonului iritabil (p. 907), care se poate prezenta cu o frecvență crescută a defecațiilor și scaune moale, apoase sau granulate. Diareea apare rar noaptea și este cea mai severă înainte și după micul dejun. Alteori, pacientul este constipat și există alte simptome caracteristice sindromului de colon iritabil. Scaunul conține adesea mucus, dar niciodată sânge, iar volumul scaunului pe 24 de ore este mai mic de 200 g. Diareea cronică poate fi clasificată ca fiind datorată bolii colonului sau intestinului subțire sau malabsorbției (Caseta 22.21). Prezentarea clinică, examinarea scaunului, testele de sânge de rutină și imagistica relevă un diagnostic în multe cazuri. O serie de investigații negative implică de obicei sindromul de colon iritabil, dar unii pacienți au în mod clar boală organică și au nevoie de investigații mai ample.

malabsorbție

Diareea și pierderea în greutate la pacienții cu o dietă normală pot fi cauzate de malabsorbție. Simptomele sunt de natură variabilă și de severitate variabilă. Câțiva pacienți au un obicei intestinal aparent normal, dar diareea este obișnuită și poate fi apoasă și voluminoasă. Scaunele voluminoase, palide și ofensive care plutesc în toaletă (steatoree) semnifică malabsorbția grăsimilor. Pot fi prezente distensie abdominală, borborigmi, crampe, scădere în greutate și alimente nedigerate în scaun. Unii pacienți se plâng doar de stare de rău și letargie. In altele,

Orbirea nocturnă

(vitamina A)

Anemie

(fier, folat, B12)

Stomatită unghiulară, glosită

(fier, folat, B12)

Sângerarea gingiilor

(vitamina C)

Hipercheratoza foliculara (vitamina A)

Acrodermatita enteropată (zinc)

Koilonychia

(fier)

Parestezie, tetanie

(calciu, magneziu)

Clubing

Osteomalacie, rahitism

(calciu, vitamina D)

Pierderea musculară

(proteină)

Miopatie proximală

(vitamina D)

Neuropatie periferică

(B12)

Edem periferic (hipoalbuminemie)

pot apărea simptome legate de deficiențe de vitamine, oligoelemente și minerale specifice (Fig. 22.21).

Fiziopatologia

Malabsorbția rezultă din anomalii ale celor trei procese care sunt esențiale pentru o digestie normală:

Maldigestia intraluminală apare atunci când deficiența bilei sau a enzimelor pancreatice are ca rezultat solubilizarea și hidroliza inadecvate a nutrienților. Rezultate malabsorbția

grăsimilor și proteinelor. Acest lucru poate apărea și în cazul creșterii bacteriene a intestinului subțire.

Malabsorbția mucoasei rezultă din rezecția intestinului subțire sau din afecțiuni care afectează epiteliul intestinal subțire, diminuând astfel suprafața de absorbție și epuizând activitatea enzimei de la marginea periei.

Obstrucția limfatică „post-mucoasă" împiedică absorbția și transportul lipidelor absorbite în vasele limfatice. Creșterea presiunii în aceste vase duce la scurgeri în lumenul intestinal, ceea ce duce la enteropatie cu pierdere de proteine.

Investigatii

Trebuie efectuate investigații atât pentru a confirma prezența malabsorbției, cât și pentru a determina cauza de bază. Testele de sânge de rutină pot arăta una sau mai multe dintre anomaliile enumerate în Caseta 22.22. Trebuie efectuate teste pentru a confirma malabsorbția grăsimilor și proteinelor, așa cum este descris la pagina 851. O abordare a investigației malabsorbției este prezentată în Figura 22.22.

Hematologie

anemie microcitară (deficit de fier)

Anemia macrocitară (deficit de folat sau B12)

Creșterea timpului de protrombină (deficit de vitamina K)

Biochimie

Hipoalbuminemie

Hipocalcemie (pag. 768)

Hipomagneziemie

Pierdere în greutate

Scăderea în greutate poate fi fiziologică, din cauza dietei, a exercițiilor fizice, a foametei sau a scăderii aportului nutrițional care însoțește vârsta înaintată. Pierderea în greutate de peste 3 kg în decurs de 6 luni este semnificativă și indică adesea prezența unei boli de bază. Înregistrările de greutate ale spitalelor și ale practicii generale pot fi valoroase în confirmarea faptului că a avut loc pierderea în greutate, la fel ca și cântărirea pacienților la intervale; uneori greutatea este recâștigată sau se stabilizează la cei fără o cauză evidentă. Pierderea patologică în greutate se poate datora unor boli psihiatrice, boli sistemice, cauze gastrointestinale sau boli avansate ale multor sisteme de organe (Fig. 22.23).

Fiziologic

Pierderea în greutate poate apărea în absența unei boli grave la indivizii sănătoși care au modificări ale activității fizice sau ale circumstanțelor sociale. Poate fi dificil să fii sigur de acest diagnostic la pacienții mai în vârstă, când istoricul alimentar poate fi nesigur, iar ajutorul profesional din partea unui dietetician este adesea valoros în aceste circumstanțe.

Boala psihiatrică

Caracteristicile anorexiei nervoase (p. 255), bulimiei (p. 256) și tulburărilor afective (p. 243) pot fi evidente numai după intervenția psihiatrică formală. Pacienții alcoolici pierd în greutate ca urmare a neglijării de sine și a aportului alimentar slab. Depresia poate provoca pierderea în greutate.

Boli sistemice

Ar trebui luate în considerare infecțiile cronice, inclusiv tuberculoza (p. 688), infecțiile urinare sau toracice recurente și o serie de infecții parazitare și protozoare (cap. 13). Trebuie căutat un istoric de călătorii în străinătate, activități cu risc ridicat și caracteristici specifice, cum ar fi febră, transpirații nocturne, rigidități, tuse productivă și disurie. Activitatea sexuală promiscută și abuzul de droguri sugerează o boală legată de HIV (cap. 14). Pierderea în greutate este o caracteristică tardivă a malignității diseminate, dar în momentul în care pacientul se prezintă, alte caracteristici ale cancerului sunt adesea prezente. Bolile inflamatorii cronice, cum ar fi artrita reumatoidă (p. 1096) și polimialgia reumatică (p. 1117) sunt adesea asociate cu pierderea în greutate.

Depresie/anxietate

Durere cronică sau privarea de somn

Deprivarea psihosocială/malnutriția la vârstnici

Condiții existente (boală pulmonară obstructivă cronică severă, insuficiență cardiacă)

Diabet zaharat/hipertiroidism

Malignitate ocultă

Anorexia nervoasă în grupurile atipice

boala Addison/panhipopituitarism

Boli gastrointestinale

Aproape orice boală a tractului gastrointestinal poate provoca pierderea în greutate. Disfagia și obstrucția fluxului gastric (p. 851 și 875) provoacă pierderea în greutate prin reducerea aportului de alimente. Malignitatea în orice loc poate provoca pierderea în greutate prin obstrucție mecanică, anorexie sau efecte sistemice mediate de citokine.

Malabsorbția din bolile pancreatice (p. 889) sau cauzele intestinului subțire poate duce la pierderea profundă în greutate cu deficiențe nutriționale specifice (Cap. 5). Bolile inflamatorii, precum boala Crohn sau colita ulceroasă (p. 897), provoacă anorexie, frică de a mânca și pierderea proteinelor, sângelui și nutrienților din intestin.

Tulburări metabolice și cauze diverse

Scăderea în greutate poate apărea în asociere cu tulburări metabolice, precum și cu boli respiratorii și cardiace în stadiu terminal. Câteva cauze de pierdere în greutate ușor de trecut cu vederea sunt enumerate în Caseta 22.23.

Investigatii

În cazurile în care cauza scăderii în greutate nu este evidentă după anamneza și examinarea fizică amănunțită, sau în care o afecțiune existentă este considerată improbabilă, sunt indicate următoarele investigații: analize de urină pentru zahăr, proteine și sânge; teste de sânge, inclusiv teste ale funcției hepatice, teste aleatorii ale glicemiei și ale funcției tiroidiene; CRP și VSH (pot fi crescute în infecții nebănuite, cum ar fi tuberculoza, tulburări ale țesutului conjunctiv și malignitate); și calprotectină fecală. Uneori, testele invazive, cum ar fi aspirația măduvei osoase sau biopsia hepatică, pot fi necesare pentru a identifica afecțiuni precum tuberculoza miliară criptică (p. 689). Rareori, imagistica abdominală și pelviană prin CT poate fi necesară, dar înainte de a începe investigații invazive sau foarte costisitoare, merită întotdeauna să revizuiți istoricul pacientului și să o cântăriți la intervale de timp.

Constipaţie

Constipația este definită ca trecerea nefrecventă a scaunelor dure. Pacienții se pot plânge, de asemenea, de efort, o senzație de evacuare incompletă și disconfort fie perianal, fie abdominal. Constipația poate apărea în multe afecțiuni gastrointestinale și în alte afecțiuni medicale (caseta 22.24).

Evaluare și management clinic

Debutul, durata și caracteristicile sunt importante; de exemplu, un debut neonatal sugerează boala Hirschsprung, în timp ce o modificare recentă a activității intestinale la vârsta mijlocie ar trebui să ridice suspiciunea de tulburări organice, cum ar fi carcinomul colonic. Prezența rectale

22.24 Cauzele constipației

Tulburări gastrointestinale

Dietetice

• Lipsa aportului de fibre și/sau lichide

Motilitatea

Constipație cu tranzit lent

Sindromul intestinului iritabil

Droguri (vezi mai jos)

Structural

Carcinom de colon

Boala diverticulară

Defecare

Boala anorectala (boala Crohn, fisuri, hemoroizi)

Tulburări non-gastrointestinale

Droguri

Opiacee

Anticolinergice

Antagoniști de calciu

Neurologic

Scleroza multiplă

Leziuni ale măduvei spinării

Metabolic/endocrin

Diabet zaharat

Hipercalcemie

Alţii

Orice boală gravă cu imobilitate, în special la vârstnici

sângerarea, durerea și pierderea în greutate sunt importante, la fel ca și efortul excesiv, simptomele care sugerează sindromul colonului iritabil, antecedentele de constipație în copilărie și suferință emoțională.

O examinare atentă contribuie mai mult la diagnostic decât o investigație extinsă. Trebuie făcută o căutare pentru tulburări medicale generale, precum și semne de obstrucție intestinală. Afecțiunile neurologice, în special leziunile măduvei spinării, trebuie căutate.

Inspecția perineală și examenul rectal sunt esențiale și pot evidenția anomalii ale planșeului pelvin (coborâre anormală, senzație afectată), canal anal sau rect (mase, impactare fecală, prolaps).

Nu este nici posibil, nici potrivit să investighezi fiecare persoană cu constipaţie. Majoritatea răspund la aportul crescut de lichide, suplimentarea cu fibre alimentare, exercițiile fizice și utilizarea judicioasă a laxativelor. Pacienții de vârstă mijlocie sau vârstnici cu antecedente scurte sau simptome îngrijorătoare (sângerare rectală, durere sau scădere în greutate) trebuie investigați prompt, fie prin clismă cu bariu, fie prin colonoscopie. Pentru cei cu constipație simplă, investigația va continua de obicei după următoarele linii.

Vizită inițială

Trebuie efectuate examinare rectală digitală, proctoscopie și sigmoidoscopie (pentru a detecta boala anorectală), biochimie de rutină, inclusiv teste serice ale calciului și funcției tiroidiene și o hemoleucogramă completă. Dacă acestea sunt normale, o lună de încercare cu fibre alimentare și/sau laxative este justificată.

Următoarea vizită

Dacă simptomele persistă, atunci este indicată examinarea colonului prin clismă barită sau colonografie CT pentru a căuta boala structurală.

Investigație ulterioară

Dacă nu este găsită nicio cauză și sunt prezente simptome invalidante, atunci poate fi necesară trimiterea unui specialist pentru investigarea posibilei dismotilități. Problema poate fi una a dorinței rare de a defeca („tranzit lent") sau poate rezulta din necoordonare neuromusculară și efort excesiv („defecare obstructivă funcțională", p. 913). Studiile markerului intestinal, manometria ano-rectală, studiile electrofiziologice și proctografia prin rezonanță magnetică pot fi folosite toate pentru a defini problema.

Durere abdominală

Există patru tipuri de dureri abdominale:

viscerală. Organele intestinale sunt insensibile la stimuli precum arsuri și tăieturi, dar sunt sensibile la distensie, contracție, răsucire și întindere. Durerea de la structurile nepereche este de obicei resimțită, dar nu întotdeauna, pe linia mediană.

Parietal. Peritoneul parietal este inervat de nervi somatici, iar implicarea lui prin inflamație, infecție sau neoplazie provoacă dureri ascuțite, bine localizate și lateralizate.

Durerea referită. (De exemplu, durerea vezicii biliare se referă la vârful spatelui sau al umărului.)

Psihogen. Factorii culturali, emoționali și psihosociali influențează experiența de durere a fiecăruia. La unii pacienți, nu poate fi găsită nicio cauză organică în ciuda investigațiilor, iar cauzele psihogene (depresie sau tulburare de somatizare) pot fi responsabile (pp. 235 și 245).

Abdomenul acut

Aceasta reprezintă aproximativ 50% din toate internările urgente în unitățile de chirurgie generală. Abdomenul acut este o consecință a unuia sau mai multor procese patologice (caseta 22.25):

Inflamație. Durerea se dezvoltă treptat, de obicei peste câteva ore. Este inițial destul de difuză până în

Inflamaţie

Apendicita • Pancreatită

Diverticulită • Pielonefrită

Colecistita • Abces intraabdominal

Boală inflamatorie pelvină

Perforarea/ruptura

Ulcer peptic • Chist ovarian

Boala diverticulară • Anevrism de aortă

Obstrucţie

Obstructie intestinala • Colica ureterica

Colica biliară

Altele (rar)

Vezi Caseta 22.27 este implicat peritoneul parietal, când devine localizat. Mișcarea exacerba durerea; apar rigiditate abdominala si paza.

Perforare. Când un viscus se perforează, durerea începe brusc; este severa si duce la peritonita generalizata.

Obstrucţie. Durerea este colică, cu spasme care fac pacientul să se zvârcească și să se dubleze. Durerea colică care nu dispare între spasme sugerează complicarea inflamației.

Evaluarea clinică inițială

Dacă există semne de peritonită (sensibilitate de pază și rebound cu rigiditate), pacientul trebuie resuscitat cu oxigen, lichide intravenoase și antibiotice. În alte circumstanțe, sunt necesare investigații suplimentare (Fig. 22.24).

Investigatii

Pacienților trebuie să li se ia o hemoleucogramă completă, uree și electroliți și amilază pentru a căuta dovezi de deshidratare, leucocitoză și pancreatită. O radiografie a pieptului în erecție poate arăta aer sub diafragmă, sugerând o perforație, iar o peliculă abdominală simplă poate arăta semne de obstrucție sau ileus. O ecografie abdominală poate ajuta dacă sunt suspectate calculi biliari sau renali. Ecografia este utilă și în detectarea lichidului liber și a oricărui posibil abces intra-abdominal. Studiile de contrast, fie pe gură, fie pe anus, sunt utile în evaluarea ulterioară a obstrucției intestinale și esențiale în diferențierea pseudoobstrucției de obstrucția mecanică a intestinului gros. Alte investigații utilizate frecvent includ CT (căutarea dovezilor de pancreatită, colecții sau mase retroperitoneale, inclusiv un anevrism de aortă) și angiografia (ischemie mezenterică).

Laparotomia diagnostică trebuie luată în considerare atunci când diagnosticul nu a fost evidențiat de alte investigații. Toți pacienții trebuie să fie reevaluați cu atenție și în mod regulat (la fiecare 2-4 ore), astfel încât orice modificare a stării care ar putea modifica atât diagnosticul suspectat, cât și decizia clinică să poată fi observată și acționată din timp.

management

Abordarea generală este închiderea perforațiilor, tratarea afecțiunilor inflamatorii cu antibiotice sau rezecție și ameliorarea obstrucțiilor. Viteza intervenției și necesitatea intervenției chirurgicale depind de organul care este implicat și de o serie de alți factori, dintre care prezența sau absența peritonitei este cea mai importantă. Urmează un rezumat al tratamentului pentru unele dintre cele mai frecvente afecțiuni chirurgicale.

Apendicita acută

Acest lucru ar trebui tratat printr-o intervenție chirurgicală precoce, deoarece există riscul de perforare și atacuri recurente în cazul tratamentului nonoperator. Apendicele poate fi îndepărtat printr-o incizie convențională a pliului cutanat al fosei iliace drepte sau prin tehnici laparoscopice.

Colecistita acuta

Aceasta poate fi tratată cu succes non-operator, dar riscul ridicat de atacuri recurente și morbiditatea scăzută a

intervențiile chirurgicale au făcut din colecistectomia laparoscopică precoce tratamentul de elecție.

Diverticulita acuta

Terapia conservatoare este standard, dar dacă a apărut o perforație, se recomandă rezecția. În funcție de contaminarea peritoneală și de starea pacientului, anastomoza primară este de preferat unei proceduri Hartmann (supravegherea ciotului rectal și colostomia finală).

Obstrucția intestinului subțire

Dacă cauza este evidentă și intervenția chirurgicală este inevitabilă (cum ar fi o hernie strangulară), o operație precoce este potrivită. In cazul in care cauza suspectata este adeziunile de la interventii chirurgicale anterioare, trebuie sa se opereze doar acei pacienti care nu se rezolva in primele 48 de ore sau care dezvolta semne de strangulare (durerea colicilor devine constanta, peritonita, tahicardie, febra, leucocitoza).

Obstrucția intestinului gros

Pseudo-obstrucția trebuie tratată non-operator. Unii pacienți beneficiază de decompresie colonoscopică, dar obstrucția mecanică merită rezecție, de obicei cu o anastomoză primară. Diferențierea dintre cele două se face prin clisma de contrast solubilă în apă.

Prezentare: severitatea și localizarea se pot toci cu vârsta. Prezentarea poate fi atipică, chiar și cu perforarea unui viscus.

Cancer: o cauză mai frecventă a durerii acute la cei peste 70 de ani decât la cei sub 50 de ani. Persoanele în vârstă cu simptome abdominale vagi ar trebui, prin urmare, evaluate cu atenție.

Simptome nespecifice: afecțiunile inflamatorii intra-abdominale, cum ar fi diverticulita, se pot prezenta cu simptome nespecifice, cum ar fi confuzia acută sau anorexia și sensibilitate abdominală relativ mică. Motivele pentru aceasta nu sunt clare, dar pot rezulta din percepția senzorială alterată.

Rezultatul intervenției chirurgicale abdominale: determinat de gradul bolii comorbide și dacă intervenția chirurgicală este electivă sau de urgență, mai degrabă decât de vârsta cronologică.

Ulcer peptic perforat

Închiderea chirurgicală a perforației este o practică standard, dar unii pacienți fără peritonită generalizată pot fi tratați neoperator odată ce o masă de contrast solubilă în apă a confirmat sigilarea spontană a perforației. Resuscitare adecvată și agresivă cu

Dureri abdominale cronice sau recurente

Este esențial să se facă o anamneză detaliată, acordând o atenție deosebită caracteristicilor durerii și oricăror simptome asociate (casetele 22.27 și 22.28).

Trebuie luate în considerare comportamentul general al pacientului, starea de spirit și starea emoțională, semnele de scădere în greutate, febră, icter sau anemie. Dacă o examinare amănunțită abdominală și rectală este normală, trebuie făcută o căutare atentă pentru dovezi de boală care afectează alte structuri, în special coloana vertebrală, măduva spinării, plămânii și sistemul cardiovascular.

Investigațiile vor depinde de caracteristicile clinice obținute în timpul anamnezei și examinării:

• Endoscopia și ultrasunetele sunt indicate pentru durerile epigastrice, precum și pentru dispepsie și simptome sugestive pentru boala vezicii biliare

22.27 Cauze extraintestinale ale durerilor abdominale cronice sau recurente

retroperitoneal

Colonoscopia este indicată la pacienții cu alterarea obiceiului intestinal, sângerare rectală sau caracteristici de obstrucție care sugerează boala colonică.

Angiografia CT sau RM trebuie luată în considerare atunci când durerea este provocată de alimente la un pacient cu ateroscleroză răspândită, deoarece aceasta poate indica ischemie mezenterică.

Simptomele persistente necesită excluderea bolii colonului sau a intestinului subțire. Cu toate acestea, pacienții tineri cu durere ameliorată prin defecare, balonare și obișnuință intestinală alternativă sunt susceptibili de a avea sindromul de colon iritabil (p. 907). Investigațiile simple (analize de sânge, calprotectină fecală și sigmoidoscopie) sunt suficiente în absența sângerării rectale, a pierderii în greutate și a constatărilor fizice anormale.

Ecografia, CT și elastaza fecală sunt necesare pentru pacienții cu dureri abdominale superioare care iradiază spre spate. Un istoric de abuz de alcool, pierdere în greutate și diaree sugerează pancreatită cronică sau cancer pancreatic.

Atacurile recurente de durere la nivelul coapselor care iradiază în flancuri cu simptome urinare ar trebui să determine investigarea calculilor renali sau ureterelor prin radiografie abdominală, ultrasunete și urografie CT.

O istorie trecută de tulburări psihiatrice, investigații negative repetate sau simptome vagi care nu se potrivesc cu nicio boală sau tipar de organ sugerează o origine psihologică a durerii (p. 236). Revizuirea atentă a notelor de caz și a investigațiilor anterioare, împreună cu o discuție deschisă și sinceră cu pacientul, reduce necesitatea unor cicluri suplimentare de teste inutile și invazive. Trebuie avut întotdeauna grijă, însă, să nu ratați patologie rare sau prezentări atipice ale bolilor comune.

Dureri abdominale constante

Pacienții cu durere cronică constantă sau aproape întotdeauna prezentă au de obicei caracteristici care sugerează diagnosticul de bază. Într-o minoritate, nu va fi găsită nicio cauză, în ciuda investigațiilor amănunțite, care să conducă la diagnosticul de „dureri abdominale funcționale cronice". La acești pacienți, pare să existe o procesare anormală a SNC a inputului senzorial aferent visceral normal, factorii psihosociali sunt adesea operativi (p. 240), iar cele mai importante sarcini sunt de a asigura controlul simptomelor, dacă nu ameliorarea, și de a minimiza efectele durerii asupra vieții sociale, personale și profesionale. Pacienții sunt gestionați cel mai bine în clinici specializate pentru durere, unde, pe lângă sprijinul psihologic, poate fi necesară utilizarea adecvată a medicamentelor, inclusiv antidepresive triciclice, gabapentină sau pregabalina, ketamina și opioide.

22.28 Cum se evaluează durerea abdominală

Durată

Locul și radiația

Severitate

Factori de precipitare și de eliberare (alimente, droguri, alcool, postură, mișcare, defecare)

Natura (colic, constant, ascuțit sau plictisitor, trezește pacientul noaptea)

Model (intermitent sau continuu)

Caracteristici asociate (vărsături, dispepsie, alterarea obiceiului intestinal)

BOLI ALE GURILOR ȘI GLANDELE SALIVARE

Ulcerație aftoasă

Ulcerele aftoase sunt superficiale și dureroase; ele apar în orice parte a gurii. Ulcerele recurente afectează până la 30% din populație și sunt deosebit de frecvente la femei înainte de menstruație. Cauza este necunoscută, dar în cazurile severe trebuie luate în considerare

alte cauze de ulcerație orală (Caseta 22.29). Ocazional, biopsia este necesară pentru diagnostic.

Tratamentul se face cu corticosteroizi topici (cum ar fi 0,1% triamcinolon în Orabase) sau gel de salicilat de colină (8,7%). Ameliorarea simptomatică se realizează cu ajutorul apelor de gură anestezice locale. Rareori, pacienții cu ulcere aftoase foarte severe, recurente, pot avea nevoie de corticosteroizi orali.

Cancerul oral

Carcinomul scuamos al cavității bucale este comun la nivel mondial, iar incidenţa a crescut cu 25% în ultimul deceniu în Marea Britanie. Rata mortalității este de aproximativ 50%, în mare parte ca urmare a diagnosticării tardive. Dieta necorespunzătoare, excesul de alcool și fumatul sau mestecatul tutunului sunt factorii de risc tradiționali, dar tulpinile oncogene cu risc ridicat de papilomavirus uman (HPV-16 și HPV-18) au fost identificate ca fiind responsabile pentru o mare parte din creșterea recentă a incidenței, în special în cazurile care afectează baza limbii, palatul moale și amigdalele. În unele părți ale Asiei, boala este frecventă în rândul persoanelor care mestecă nuci de areca învelite în frunzele plantei de betel („nuci de betel").

Cancerul bucal se poate prezenta în mai multe moduri (caseta 22.30) și este necesar un indice ridicat de suspiciune. Pacienților cu leziuni suspecte trebuie tratate toate sursele posibile de traumatism sau infecție locală și trebuie revizuiți după 2 săptămâni, cu biopsie dacă leziunea persistă. Cancerele mici pot fi rezecate, dar poate fi necesară o intervenție chirurgicală extinsă, cu disecție a gâtului pentru a elimina ganglionii limfatici implicați. Unii pacienți pot fi tratați numai cu radioterapie radicală, iar uneori radioterapia este administrată și după o intervenție chirurgicală pentru a trata boala microscopică reziduală. Unele tumori pot fi supuse terapiei fotodinamice (PDT), evitând necesitatea unei intervenții chirurgicale.

Ulcer solitar fără precipitant, de exemplu traumatism local

Petic alb solitar („leucoplazie") care nu se șterge

Petec roșu solitar

Nodul fix

Amorțeală buzelor în absența traumei sau infecției

Trismus (deschidere dureroasă/dificilă a gurii)

Limfadenopatie cervicală

Candidoza

Drojdia Candida albicans este un comensal normal al gurii, dar poate prolifera pentru a provoca afte. Acest lucru se întâmplă la bebeluși, la pacienții debilitați, la pacienții care primesc corticosteroizi sau terapie cu antibiotice, la pacienții cu diabet zaharat și la pacienții imunodeprimați, în special cei care primesc terapie citotoxică și cei cu infecție HIV. Pe limbă și pe mucoasa bucală se văd pete albe. Odinofagia sau disfagia sugerează candidoza faringiană şi esofagiană. Un diagnostic clinic este suficient pentru a instiga terapia, desi se pot obtine periaj sau biopsii pentru examen micologic. Afdul bucal este tratat folosind nistatina sau suspensii de amfotericină sau pastile. Cazurile rezistente sau pacienții cu imunosupresie pot necesita fluconazol oral.

Parotita

Parotita se datorează infecțiilor virale sau bacteriene. Oreionul provoacă o parotită acută autolimitată (p. 319). Parotita bacteriană apare de obicei ca o complicație a unei intervenții chirurgicale majore. Este o consecință a deshidratării și a igienei bucale deficitare și poate fi evitată printr-o bună îngrijire postoperatorie. Pacienții prezintă umflare dureroasă a parotidiene și acest lucru poate fi complicat de formarea abcesului. Sunt necesare antibiotice cu spectru larg, în timp ce drenajul chirurgical este necesar pentru abcese. Alte cauze ale măririi glandelor salivare sunt enumerate în Caseta 22.31.

Infecţie

Oreion

Bacterian (post-operator)

Calculi

sindromul Sjogren (pag. 1114)

Sarcoidoza

Gură uscată: afectează aproximativ 40% dintre persoanele în vârstă sănătoase.

Senzatie gustativa si olfactiva: scade si puterea de mestecat este diminuata.

Salivație: fluxul salivar de bază scade, dar salivația stimulată este neschimbată.

Cariile radiculare și boala parodontală: frecvente parțial deoarece igiena orală se deteriorează odată cu creșterea fragilității.

Bacteremia și septicemia: pot complica infecția anaerobă Gramnegativă în buzunarele parodontale ale persoanelor foarte fragile.

BOLI ALE ESOFAGULUI

Boala de reflux gastro-esofagian

Refluxul gastro-esofagian care are ca rezultat arsuri la stomac afectează aproximativ 30% din populația generală.

Fiziopatologia

Episoadele ocazionale de reflux gastro-esofagian sunt frecvente la persoanele sănătoase. Refluxul este urmat în mod normal de unde peristaltice esofagiene care curăță eficient esofago, saliva alcalină neutralizează acidul rezidual și simptomele nu apar. Boala de reflux gastro-esofagian se dezvoltă atunci când mucoasa esofagiană este expusă la conținutul gastroduodenal pentru perioade prelungite de timp, rezultând simptome și, într-o proporție de cazuri, esofagită. Se știe că mai mulți factori sunt implicați în dezvoltarea bolii de reflux gastro-esofagian și aceștia sunt prezentați în Figura 22.25.

Sfincterul esofagian inferior anormal

Ton redus

Relaxare nepotrivită

Anomalii ale sfincterului esofagian inferior

Sfincterul esofagian inferior este contractat tonic în circumstanțe normale, relaxându-se doar în timpul deglutiției (p. 840).

Unii pacienți cu boală de reflux gastro-esofagian au redus tonusul sfincterului esofagian inferior, permițând refluxul atunci când presiunea intra-abdominală crește. În alții, tonul sfincterului bazal este normal, dar refluxul apare ca răspuns la episoade frecvente de relaxare inadecvată a sfincterului.

Hernie hiatus

Hernia hiatus (caseta 22.33 și fig. 22.26) provoacă reflux deoarece se pierde gradientul de presiune dintre cavitățile abdominale și toracice, care în mod normal ciupește hiatusul. În plus, unghiul oblic dintre cardia și esofag dispare. Mulți pacienți care au hernii de hiatus mari dezvoltă simptome de reflux, dar relația dintre prezența unei hernii și simptome este slabă. Hernia hiatală este foarte frecventă la persoanele care nu prezintă simptome, iar unii

pacienți simptomatici au doar o hernie foarte mică sau deloc. Cu toate acestea, aproape toți pacienții care dezvoltă esofagită, esofag Barrett sau stricturi peptice au o hernie hiatală.

Clearance-ul esofagian întârziat

Activitatea peristaltică esofagiană defectuoasă este frecvent întâlnită la pacienții care suferă de esofagită. Este o anomalie primară, deoarece persistă după vindecarea esofagitei prin terapia medicamentoasă de suprimare a acidului. Clearance-ul esofagian slab duce la creșterea timpului de expunere la acid.

Hernie de stomac prin diafragmă în piept

Apare la 30% din populația cu vârsta peste 50 de ani

Adesea asimptomatică

Pot apărea arsuri la stomac și regurgitare

Volvulul gastric poate complica herniile para-esofagiene mari

Conținutul gastric

Acidul gastric este cel mai important iritant esofagian și există o relație strânsă între timpul de expunere la acid și simptome. Pepsina și bila contribuie, de asemenea, la leziunile mucoasei.

Golire gastrica defectuoasa

Golirea gastrică este întârziată la pacienții cu boală de reflux gastro-esofagian. Motivul este necunoscut.

Creșterea presiunii intra-abdominale

Sarcina și obezitatea sunt cauze predispozante stabilite. Pierderea în greutate poate îmbunătăți simptomele.

Factori dietetici și de mediu

Grăsimile alimentare, ciocolata, alcoolul și cafeaua relaxează sfincterul esofagian inferior și pot provoca simptome. Alimentele care declanșează simptome variază foarte mult între indivizii afectați.

Factorii pacientului

Sensibilitatea viscerală și vigilența pacientului joacă un rol în determinarea severității simptomelor și a comportamentului de consultare la pacienții individuali.

Caracteristici clinice

Simptomele majore sunt arsurile la stomac și regurgitarea, adesea provocate de aplecare, încordare sau culcare. „Waterbrash”, care este salivația datorată stimulării reflexe a glandelor salivare pe măsură ce acidul intră în esofag, este adesea prezentă. Pacientul este adesea supraponderal. Unii pacienți sunt treziți noaptea prin sufocare, deoarece lichidul refluxat irită laringele. Alții dezvoltă odinofagie sau disfagie. Au fost descrise o varietate de alte caracteristici, cum ar fi durerea toracică atipică care poate fi severă și poate imita angina și poate fi cauzată de spasmul esofagian indus de reflux. Altele includ răgușeală („laringită acidă”), infecții recidivante în piept, tuse cronică și astm (Caseta 22.34). Adevărata relație a acestor caracteristici cu boala de reflux gastro-esofagian rămâne neclară.

Complicații

Esofagita

Sunt recunoscute o serie de constatări endoscopice, de la roșeață ușoară până la ulcerații hemoragice severe, cu formare de stricturi, deși aspectul poate fi complet normal (Fig. 22.27). Există o corelație slabă între simptome și constatările histologice și endoscopice.

esofagul Barrett

Esofagul Barrett este o afecțiune pre-malignă, în care mucoasa scuamoasă normală a esofagului inferior este înlocuită cu mucoasa coloană (esofag căptușit coloan; CLO) care poate conține zone de metaplazie intestinală (Fig. 22.28). Este un răspuns adaptiv la reflux gastro-esofagian cronic și se găsește la 10% dintre pacienții supuși gastroscopiei pentru simptome de reflux. Studiile epidemiologice la nivel comunitar sugerează că prevalența reală poate fi de până la 1,5-5% din populație, deoarece afecțiunea este adesea asimptomatică până când este descoperită când pacientul prezintă cancer esofagian. Riscul relativ de cancer esofagian este de 40-120 de ori crescut, dar riscul absolut este scăzut (0,1-0,5% pe an). Epidemiologia și etiologia CLO sunt puțin înțelese. Prevalența este în creștere și este mai frecventă la bărbați (în special

Asocierea dintre boala de reflux gastro-esofagian și astm

„Refluxul este semnificativ mai frecvent la pacienții cu astm bronșic (odds ratio 5,5), iar astmul este mai frecvent la pacienții cu boală de reflux gastro-esofagian (odds ratio 2,3), comparativ cu martorii. Dovezile pentru direcția cauzalității, totuși, lipsesc.

• Havemann BD, et al. Gut 2007; 56:1654-1664.

Pentru mai multe informații: www.evidbasedgastro.com

Fig. 22.27 Esofagita de reflux severă. Există o ulcerație superficială aproape circumferențială și o inflamație care se extinde în esofac.

Fig. 22.28 Esofagul Barrett. Limbi de mucoasă columnară roz sunt văzute extinzându-se în sus deasupra joncțiunii esofago-gastric.

alb), obezi și cei peste 50 de ani. Este slab asociat cu fumatul, dar nu cu consumul de alcool. Riscul de cancer pare să fie legat de severitatea și durata refluxului, mai degrabă decât de prezența CLO per se și s-a sugerat că refluxul duodenogastro-esofagian al bilei, enzimele pancreatice și pepsina, precum și acidul gastric, pot fi importante în patogeneză. Evenimentele moleculare care stau la baza progresiei CLO la displazie și cancer sunt incomplet înțelese, dar inactivarea proteinei de supresie tumorală p16 prin pierderea heterozigozității sau hipermetilarea promotorului este un eveniment cheie, urmată de inactivarea somatică a p53, care promovează.

Diagnostic. Acest lucru necesită biopsii sistematice multiple pentru a maximiza șansa de a detecta metaplazia și/sau displazia intestinală.

management. Nici supresia acidă puternică, nici intervenția chirurgicală antireflux nu oprește progresia sau induce regresia CLO, iar tratamentul este indicat doar pentru simptomele de reflux sau complicații, cum ar fi strictura. Terapiile endoscopice, cum ar fi ablația cu radiofrecvență sau terapia fotodinamică, pot induce regresie dar, în prezent, sunt utilizate doar pentru cei cu displazie sau cancer intramucos. Supravegherea endoscopică regulată poate detecta displazia într-un stadiu incipient și poate îmbunătăți supraviețuirea, dar, deoarece majoritatea CLO nu este detectată până când se dezvoltă cancerul, este puțin probabil ca strategiile de supraveghere să influențeze rata globală de mortalitate a cancerului esofagian. Supravegherea este costisitoare și studiile de cost-eficacitate au fost contradictorii, dar în prezent se recomandă ca pacienții cu CLO fără displazie să fie supuși endoscopiei la intervale de 3-5 ani, iar cei cu displazie de grad scăzut la intervale de 6-12 luni.

Pentru cei cu displazie de grad înalt (HGD) sau carcinom intramucos, opțiunile de tratament sunt fie esofagectomia, fie terapia endoscopică cu o combinație de rezecție endoscopică (ER) a oricăror zone vizibil anormale și ablația cu radiofrecvență (RFA) a mucoasei Barrett rămase ca „alternativă pentru conservarea organelor”. Aceste cazuri ar trebui discutate într-o reuniune de echipă multidisciplinară și gestionate în centre specializate.

Anemie

Anemia cu deficit de fier poate apărea ca o consecință a pierderii de sânge oculte din esofagită de lungă durată. Majoritatea pacienților au o hernie hiatală mare, iar sângerarea poate proveni din eroziuni subtile la nivelul gâtului sacului („leziuni Cameron"). Cu toate acestea, hernia hiatală este foarte frecventă și alte cauze de pierdere de sânge, în special cancerul colorectal, trebuie luate în considerare la pacienții anemici, chiar și atunci când endoscopia evidențiază esofagită.

Strictura esofagiană benignă

Se pot dezvolta stricturi fibroase ca o consecință a esofagitei de lungă durată, în special la vârstnici și la cei cu activitate peristaltică esofagiană slabă. Prezentarea tipică este cu disfagie care este mai gravă pentru solide decât pentru lichide. Obstrucția bolusului după ingerarea cărnii provoacă disfagie absolută. Antecedentele de arsuri la stomac sunt frecvente, dar nu invariabile; mulți pacienți vârstnici care prezintă stricturi nu au arsuri la stomac anterioare.

Diagnosticul se face prin endoscopie, când biopsiile stricturii pot fi luate pentru a exclude malignitatea. Dilatarea balonului endoscopic sau bouginajul este de ajutor. Ulterior, trebuie începută terapia pe termen lung cu un medicament IPP în doză completă pentru a reduce riscul de recurență a esofagitei și formarea stricturii. Pacientul trebuie sfătuit să mestece bine alimentele și este important să se asigure o dentiție adecvată.

Volvul gastric

Ocazional, o hernie hiatală intratoracică masivă se poate răsuci asupra ei însăși, ducând la un volvul gastric. Acest lucru dă naștere la obstrucția esofagiană sau gastrică completă și pacientul prezintă dureri toracice severe, vărsături și disfagie. Diagnosticul se face prin radiografie toracică (bule de aer în torace) și înghițire cu bariu. Majoritatea cazurilor se rezolvă spontan, dar recurența este frecventă, iar intervenția chirurgicală este de obicei recomandată după ce episodul acut a fost tratat prin decompresie nazogastrică.

Investigatii

Pacienții tineri care prezintă simptome tipice de reflux gastro-esofagian, fără caracteristici îngrijorătoare precum disfagia, pierderea în greutate sau anemie, pot fi tratați empiric fără investigații. Investigarea este recomandabilă dacă se prezintă pacienții cu vârsta peste 50-55 de ani, dacă simptomele sunt atipice sau dacă se suspectează o complicație. Endoscopia este investigația de elecție. Aceasta este efectuată pentru a exclude alte boli gastrointestinale superioare care pot imita refluxul gastro-esofagian și pentru a identifica complicațiile. O endoscopie normală la un pacient cu simptome compatibile nu ar trebui să excludă tratamentul pentru boala de reflux gastro-esofagian.

Monitorizarea pH-ului timp de douăzeci și patru de ore este indicată dacă diagnosticul este neclar sau dacă se ia în considerare o intervenție chirurgicală. Aceasta implică legarea unui

cateter subțire cu o sondă terminală de radiotelemetrie sensibilă la pH deasupra joncțiunii gastro-esofagiene. pH-ul intraluminal este înregistrat în timp ce pacientul efectuează activități normale, iar episoadele de simptome sunt notate și legate de pH. Un pH mai mic de 4 pentru mai mult de 6-7% din timpul de studiu este diagnosticul bolii de reflux. La câțiva pacienți cu reflux dificil, testarea impedanței poate detecta refluxul slab acid sau alcalin care nu este evidențiat de testarea standard a pH-ului.

management

Un algoritm de tratament pentru refluxul gastro-esofagian este prezentat în Figura 22.29. Ar trebui recomandate sfaturi privind stilul de viață, inclusiv scăderea în greutate, evitarea alimentelor pe care pacientul le găsește simptome agravate, ridicarea capului patului la cei care prezintă simptome nocturne, evitarea meselor târzii și renunțarea la fumat. Pacienților care nu răspund la aceste măsuri ar trebui să li se ofere IPP, care sunt de obicei eficienți în rezolvarea simptomelor și vindecarea esofagitei. Recurența simptomelor este frecventă atunci când terapia este întreruptă și unii pacienți necesită tratament pe tot parcursul vieții la cea mai mică doză acceptabilă. Când caracteristicile dismotilității sunt proeminente, domperidona poate fi de ajutor. Nu există dovezi că eradicarea H. pylori are vreo valoare terapeutică. Antiacidele și alginații de proprietate pot oferi, de asemenea, beneficii simptomatice. Medicamentele antagoniste a receptorilor H2 ajută, de asemenea, simptomele fără vindecarea esofagitei.

Terapia pe termen lung cu IPP este asociată cu o absorbție redusă a fierului, B12 și magneziu și cu un risc mic, dar crescut de osteoporoză și fracturi (odds ratio 1,2-1,5). De asemenea, medicamentele predispun la infecții enterice cu Salmonella, Campylobacter și, eventual, Clostridium difficile. Terapia pe termen lung crește riscul de progresie asociată cu Helicobacter a atrofiei mucoasei gastrice (vezi mai jos), iar eradicarea H. pylori este recomandată la pacienții care necesită IPP mai mult de 1 an.

Pacienții care nu răspund la terapia medicală, cei care nu sunt dispuși să ia IPP pe termen lung și aceia

Boala de reflux gastro-esofagian la bătrânețe

Prevalența: mai mare.

Severitatea simptomelor: nu se corelează cu gradul de inflamație a mucoasei.

Complicații: complicațiile tardive, cum ar fi stricturi peptice sau sângerări din esofagită, sunt mai frecvente.

Pneumonie recurentă: luați în considerare aspirația din boala de reflux gastro-esofagian ocultă.

al căror simptom major este regurgitarea severă ar trebui luată în considerare pentru chirurgia laparoscopică anti-reflux (vezi Principiile și practica chirurgicală). Deși arsurile la stomac și regurgitarea sunt atenuate la majoritatea pacienților, o mică minoritate dezvoltă complicații, cum ar fi incapacitatea de a vomita și balonarea abdominală (sindromul „balonare cu gaz").

Alte cauze de esofagită

Infecție

Candidoza esofagiană apare la pacienții debili și la cei care iau antibiotice cu spectru larg sau medicamente citotoxice. Este o problemă deosebită la pacienții cu HIV-SIDA, care sunt, de asemenea, susceptibili la un spectru de alte infecții esofagiene (p. 399).

Corozivi

Tentativa de sinucidere prin înălbitor de uz casnic puternic sau acid de baterie este urmată de arsuri dureroase ale gurii și faringelui și de esofagită erozivă extinsă. Acest lucru poate fi complicat de perforația esofagiană cu mediastinită și de formarea stricturii. În momentul prezentării, tratamentul este conservator, bazat pe analgezie și suport nutrițional; vărsăturile și endoscopia trebuie evitate din cauza riscului ridicat de perforație esofagiană. După faza acută, trebuie efectuată o înghițire cu bariu pentru a demonstra gradul de formare a stricturii. Dilatația endoscopică este de obicei necesară, dar este dificilă și periculoasă, deoarece stricturile sunt adesea lungi, sinuoase și ușor perforate.

Droguri

Suplimentele de potasiu și AINS pot provoca ulcere esofagiene atunci când comprimatele sunt prinse deasupra unei stricturi esofagiene. Preparatele lichide ale acestor medicamente trebuie utilizate la astfel de pacienți. Bifosfonații provoacă ulcerații esofagiene și trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu tulburări esofagiene cunoscute.

Esofagita eozinofilă

Acest lucru este mai frecvent la copii, dar este din ce în ce mai recunoscut la adulții tineri. Apare mai des la indivizii atopici și se caracterizează prin infiltrarea eozinofilă a mucoasei esofagiene. Pacienții prezintă disfagie sau obstrucție bolus alimentar mai des decât arsurile la stomac și pot fi prezente alte simptome, cum ar fi durerea în piept și vărsăturile. Endoscopia este de obicei normală, dar pot apărea inele mucoase (care necesită uneori dilatare endoscopică), stricturi sau esofag de calibru îngust. Copiii pot răspunde la dietele de eliminare, dar acestea au mai puțin succes la adulți, care ar trebui mai întâi tratați cu IPP. Afecțiunea poate fi tratată cu 8-12 săptămâni de terapie cu corticosteroizi topici, cum ar fi fluticazona sau betametazona. Abordarea obișnuită este de a prescrie un inhalator cu doză măsurată, dar de a spune pacientului să pulverizeze acest lucru în gură și să îl înghită în loc să îl inhaleze. Simptomele refractare răspund uneori la montelukast, un inhibitor de leucotriene.

Tulburări de motilitate

Pungă faringiană

Acest lucru se întâmplă din cauza necoordonării deglutiției în interiorul faringelui, care duce la hernie prin mușchiul cricofaringian și formarea unei pungi. Este rar, afectând 1 din 100 000 de persoane; se dezvoltă de obicei la mijlocul vieții, dar poate apărea la orice vârstă. Mulți pacienți nu prezintă simptome, dar pot fi prezente regurgitare, halitoză și disfagie. Unii observă gâlgâit în gât după înghițire. Investigația de elecție este o înghițire cu bariu, care demonstrează punga și dezvăluie necoordonarea deglutiției, adesea cu aspirație pulmonară. Endoscopia poate fi periculoasă, deoarece instrumentul poate intra și perfora punga. Miotomia chirurgicală („diverticulotomie"), cu sau fără rezecția pungii, este indicată la pacienții simptomatici.

Acalazia esofagului

Fiziopatologia

Acalazia se caracterizează prin:

un sfincter esofagian inferior hipertonic, care nu se relaxează ca răspuns la valul de deglutiție

insuficiența contracției esofagiene propagate, ducând la dilatarea progresivă a esofagului.

Cauza este necunoscută. Eliberarea defectuoasă a oxidului nitric de către neuronii inhibitori din esofag inferior

S-a raportat sfincter și există o degenerare a celulelor ganglionare în sfincter și în corpul esofagului. Pierderea nucleilor vagali dorsali din trunchiul cerebral poate fi demonstrată în stadii ulterioare. Infecția cu Trypanosoma cruzi în boala Chagas (p. 360) provoacă un sindrom care nu se poate distinge clinic de acalazia.

Caracteristici clinice

Prezentarea este cu disfagie. Acest lucru se dezvoltă lent, este inițial intermitent și este mai rău pentru solide și ușurat prin consumul de lichide și prin starea în picioare și mișcarea după masă. Arsurile la stomac nu apar deoarece sfincterul esofagian închis previne refluxul gastro-esofagian. Unii pacienți experimentează episoade de durere în piept din cauza spasmului esofagian. Pe măsură ce boala progresează, disfagia se agravează, esofagul se golește prost și se dezvoltă aspirația pulmonară nocturnă. Acalazia predispune la carcinomul scuamos al esofagului.

Investigatii

Endoscopia trebuie efectuată întotdeauna, deoarece carcinomul cardiei poate imita prezentarea și caracteristicile radiologice și manometrice ale acalaziei („pseudo-acalazia”). O înghițitură cu bariu prezintă o îngustare conică a esofagului inferior și, în cursul bolii tardive, corpul esofagian este dilatat, aparetaltic și plin de hrană (Fig. 22.30A). Manometria confirmă sfincterul esofagian inferior cu presiune ridicată, nerelaxant, cu contractilitate slabă a corpului esofagian (Fig. 22.30B).

management

Endoscopic

Dilatarea pneumatică forțată folosind un balon poziționat fluoroscopic cu diametrul de 30-35 mm perturbă sfincterul esofagian și îmbunătățește simptomele la 80% dintre pacienți. Unii pacienți necesită mai mult de o dilatare, dar cei care au nevoie de dilatare frecventă sunt tratați cel mai bine chirurgical. Injectarea dirijată endoscopic a toxinei botulinice în sfincterul esofagian inferior induce remisiunea clinică, dar recidiva este frecventă.

Chirurgical

Miotomia chirurgicală (operația Heller), efectuată fie laparoscopic, fie ca operație deschisă, este eficientă, dar este mai invazivă decât dilatația endoscopică. Atât dilatarea pneumatică, cât și miotomia pot fi complicate de refluxul gastro-esofagian, iar acest lucru poate duce la esofagită severă, deoarece clearance-ul esofagian este atât de slab. Din acest motiv, miotomia Heller este însoțită de o procedură anti-reflux de fundoplicație parțială. Terapia cu IPP este adesea necesară după intervenția chirurgicală. Recent, în centre de specialitate a fost dezvoltată o tehnică endoscopică complexă (miotomie endoscopică peroral, POEM).

Alte tulburări de motilitate esofagiană

Spasmul esofagian difuz se prezintă la vârsta mijlocie târzie cu dureri toracice episodice care pot imita angina, dar uneori sunt însoțite de disfagie tranzitorie. Unele cazuri apar ca răspuns la refluxul gastro-esofagian. Tratamentul se bazează pe utilizarea medicamentelor IPP atunci când este prezent refluxul gastro-esofagian. Nitrații orali sau sublinguali sau nifedipina pot ameliora atacurile de durere. Rezultatele terapiei medicamentoase sunt adesea dezamăgitoare, la fel ca și alternativele: dilatarea pneumatică și miotomia chirurgicală. Esofagul „spărgător de nuci” este o afecțiune în care activitatea peristaltică extrem de puternică duce la dureri toracice episodice și disfagie. Tratamentul este cu nitrați sau nifedipină. Unii pacienți prezintă tulburări de motilitate esofagiană care nu se încadrează într-o anumită entitate de boală. Pacienții sunt de obicei vârstnici și prezintă disfagie și dureri toracice. Apar anomalii manometrice, variind de la peristaltism slab la spasm. Tratamentul este cu dilatare si/sau vasodilatatoare pentru durerile toracice.

Cauze secundare ale dismotilității esofagiene

În scleroza sistemică sau sindromul CREST, mușchiul esofagului este înlocuit cu țesut fibros, ceea ce determină insuficiența peristaltismului ducând la arsuri la stomac și disfagie. Esofagita este adesea severă și apar stricturi fibroase benigne. Acești pacienți au nevoie

terapie pe termen lung cu IPP. Dermatomiozita, artrita reumatoidă și miastenia gravis pot provoca, de asemenea, disfagie.

Strictura esofagiană benignă

Strictura esofagiană benignă este de obicei o consecință a bolii de reflux gastro-esofagian (caseta 22.36) și apare cel mai adesea la pacienții vârstnici care au clearance-ul esofagian slab. Inelele, datorate fibrozei submucoase, se găsesc la joncțiunea esofago-gastrică („inelul Schatzki") și provoacă disfagie intermitentă, deseori începând de la vârsta mijlocie. O rețea post-cricoidă este o complicație rară a anemiei cu deficit de fier (sindromul Paterson-Kelly sau Plummer-Vinson) și poate fi complicată de dezvoltarea carcinomului scuamos. Stricturile benigne pot fi tratate prin dilatare endoscopică, în care sunt folosite bugie sau baloane ghidate cu sârmă pentru a perturba țesutul fibros al stricturii.

Boala de reflux gastro-esofagian

Pânze și inele

Carcinom al esofagului sau cardului

Esofagita eozinofilă

Compresie extrinsecă din carcinomul bronșic

Ingerare corozivă

Cicatrici postoperatorii după rezecția esofagiană

Post-radioterapie

În urma intubării nazogastrice de lungă durată

Bifosfonați

Tumori ale esofagului

Tumori benigne

Cel mai frecvent este un leiomiom. Acesta este de obicei asimptomatic, dar poate provoca sângerare sau disfagie.

Carcinomul esofagului

Cancerul esofagian scuamos (caseta 22.37) este relativ rar la caucazieni (4: 100 000), dar este mai frecvent în Iran, părți din Africa și China (200: 100 000). Cancerul scuamos poate apărea în orice parte a esofagului și aproape toate tumorile din esofagul superior sunt cancere scuamoase. Adenocarcinoamele apar de obicei în treimea inferioară a esofagului din esofagul Barrett sau din cardia stomacului. Incidența este în creștere și este acum de aproximativ 5: 100 000 în Marea Britanie; acest lucru se datorează probabil prevalenței mari a refluxului gastro-esofagian și a esofagului Barrett în populațiile occidentale. În ciuda tratamentului modern, supraviețuirea totală la 5 ani a pacienților care se prezintă cu cancer esofagian este de numai 13%.

Caracteristici clinice

Majoritatea pacienților au antecedente de disfagie progresivă, nedureroasă, pentru alimente solide. Alții se prezintă acut din cauza obstrucției bolusului alimentar. În stadiile târzii, pierderea în greutate este adesea extremă; durerea toracică sau răgușeală sugerează invazia mediastinală. Fistulația dintre esofag și trahee sau arborele bronșic duce la tuse

Fumat

Excesul de alcool

Mestecați nuci de betel sau tutun

Acalazia esofagului

dupa deglutitie, pneumonie si revarsat pleural. Semnele fizice pot fi absente, dar, chiar și la prezentarea inițială, cașexia, limfadenopatia cervicală sau alte dovezi de răspândire metastatică sunt frecvente.

Investigatii

Investigația de elecție este endoscopia gastrointestinală superioară (Fig. 22.31) cu biopsie. O rândunica cu bariu demonstrează locul și lungimea stricturii, dar adaugă puține informații utile. Odată ce a fost pus un diagnostic, ar trebui efectuate investigații pentru a stadializa tumora și a defini operabilitatea. CT toracic și abdominal, adesea combinat cu tomografia cu emisie de pozitroni (CT-PET), trebuie efectuată pentru a identifica răspândirea metastatică și invazia locală. Invazia aortei, a căilor respiratorii majore sau a axei celiace exclude de obicei intervenția chirurgicală, dar pacienții cu boală rezecabilă la imagistică trebuie supuși EUS pentru a determina adâncimea de penetrare a tumorii în peretele esofagian și pentru a detecta afectarea ganglionilor limfatici locoregionali (Fig. 22.32). Aceste investigații vor defini stadiul TNM al bolii (p. 268).

management

Tratamentul de elecție este intervenția chirurgicală dacă pacientul se prezintă într-un punct în care este posibilă rezecția. Pacienții cu tumori care s-au extins dincolo de peretele esofagului (T3) sau care au afectare ganglionară (N1) au o supraviețuire la 5 ani de aproximativ 10%. Cu toate acestea, această cifră se îmbunătățește semnificativ dacă tumora este limitată la peretele esofagian și nu există răspândire la ganglionii limfatici. Urmează supraviețuirea generală

Fig. 22.32 Stadializarea ecografică endoscopică a carcinomului esofagian. Tumora (T) s-a extins prin peretele esofagian (stadiul T3, săgeți). Se observă și un mic ganglion limfatic peritumoral (LN). (Ao = aortă; LA = atriul stâng; E = ecoendoscop)

Chirurgia „potențial curativă" (toată tumora macroscopică îndepărtată) este de aproximativ 30% la 5 ani, dar studii recente au sugerat că aceasta poate fi îmbunătățită prin chimioterapie neoadjuvantă. Deși carcinoamele scuamoase sunt radiosensibile, radioterapia singură este asociată cu o supraviețuire la 5 ani de doar 5%, dar chimioradioterapie combinată pentru aceste tumori poate atinge rate de supraviețuire la 5 ani de 25-30%.

Aproximativ 70% dintre pacienți au boală extinsă la prezentare; la acestea, tratamentul este paliativ și ar trebui să se concentreze pe ameliorarea disfagiei și a durerii. Terapia endoscopică cu laser sau stenturile metalice auto-expandibile pot fi folosite pentru a îmbunătăți deglutiția. Radioterapia paliativă poate induce contracția atât a cancerelor scuamoase, cât și a adenocarcinoamelor, dar răspunsul simptomatic poate fi lent. Calitatea vieții poate fi îmbunătățită prin suport nutrițional și analgezie adecvată.

Perforarea esofagului

Cea mai frecventă cauză este perforația endoscopică care complică dilatația sau intubația. Stricturile maligne, corozive sau post-radioterapie sunt mai probabil să fie perforate decât stricturile peptice. O strictura peptică perforată este gestionată conservator utilizând antibiotice cu spectru larg și nutriție parenterală; majoritatea cazurilor se vindecă în câteva zile. Perforațiile de stricturi maligne, caustice și radioterapice necesită rezecție sau stentare.

Perforația esofagiană spontană („sindromul Boerhaave") rezultă din vărsături puternice și senzație de vomă. Durerea toracică și șocurile severe apar pe măsură ce conținutul esofago-gastric pătrunde în mediastin și cavitatea toracică. Se dezvoltă emfizemul subcutanat, revărsările pleurale și pneumotoraxul. Diagnosticul poate fi pus folosind o înghițire de contrast solubilă în apă, dar, în cazuri dificile, pot fi necesare atât CT, cât și endoscopie atentă (de obicei la un pacient intubat). Tratamentul este chirurgical. Întârzierea diagnosticului este un factor cheie în mortalitatea ridicată asociată cu această afecțiune.

BOLI ALE STOMICULUI SI DUODENULUI

Gastrită

Gastrita este un diagnostic histologic, deși uneori poate fi recunoscută la endoscopie.

gastrită acută

Gastrita acută este adesea erozivă și hemoragică. Neutrofilele sunt celula inflamatorie predominantă în epiteliul superficial. Multe cazuri rezultă din ingestia de aspirină sau AINS (caseta 22.38). Gastrita acută adesea nu produce simptome, dar poate provoca dispepsie, anorexie, greață sau vărsături și hematemeză sau melaena. Multe cazuri se rezolvă rapid și nu merită investigate; în altele, endoscopia și biopsia pot fi necesare pentru a exclude ulcerul peptic sau cancerul. Tratamentul trebuie îndreptat către cauza de bază. Poate fi necesară terapia simptomatică pe termen scurt cu antiacide și supresia acidă folosind IPP, procinetice (domperidonă) sau antiemetice (metoclopramidă).

Gastrita cronică datorată infecției cu Helicobacter pylori

Aceasta este cea mai frecventă cauză a gastritei cronice (vezi Caseta 22.38). Celulele inflamatorii predominante sunt limfocitele și plasmocitele. Corelația dintre simptome și constatările endoscopice sau patologice este slabă. Majoritatea pacienților sunt asimptomatici și nu necesită tratament, dar pacienții cu dispepsie pot beneficia de eradicarea H. pylori.

gastrită cronică autoimună

Aceasta implică corpul stomacului, dar scutește antrul; rezultă din afectarea autoimună la parietal

| 22.38 Cauze frecvente ale gastritei

Gastrita acuta (adesea eroziva si hemoragica)

Aspirina, AINS

H. pylori (infecție inițială)

Alcool

Alte medicamente, de exemplu preparate cu fier

Stres fiziologic sever, de exemplu arsuri, insuficiență multi-organică,

traumatisme ale SNC

Reflux biliar, de exemplu în urma unei intervenții chirurgicale gastrice

Infecții virale, de exemplu CMV, virusul herpes simplex în HIV-SIDA (p. 399)

Gastrita cronică nespecifică

infecție cu H. pylori

Autoimună (anemie pernicioasă)

Post-gastrectomie

Forme „specifice" cronice (rar)

Infecții, de exemplu CMV, tuberculoză

Boli gastrointestinale, de exemplu boala Crohn

Boli sistemice, de exemplu sarcoidoza, boala grefă contra gazdă

Idiopatică, de exemplu gastrită granulomatoasă

(CMV = citomegalovirus; AINS = medicamente antiinflamatoare nesteroidiene)

celule. Caracteristicile histologice sunt inflamația cronică difuză, atrofia și pierderea glandelor fundice, metaplazia intestinală și uneori hiperplazia celulelor de tip enterocromafin (ECL). Pot fi prezenți anticorpi circulanți la celulele parietale și factorul intrinsec. La unii pacienti, gradul de atrofie gastrica este sever, iar pierderea secretiei de factor intrinsec duce la anemie pernicioasa (p. 1025). Gastrita în sine este de obicei asimptomatică. Unii pacienți au dovezi ale altor autoimunitate organ-specifice, în special boli tiroidiene. Pe termen lung, există o creștere de două până la trei ori a riscului de cancer gastric (vezi și p. 877).

boala Menetrier

În această afecțiune rară, gropile gastrice sunt alungite și sinuoase, cu înlocuirea celulelor parietale și principale cu celule secretoare de mucus. Cauza este necunoscută, dar există o producție excesivă de TGF-a. Ca urmare, pliurile mucoase ale corpului și fundului de ochi sunt foarte marite. Majoritatea pacienților sunt hipoclorhidric. În timp ce unii pacienți prezintă simptome gastrointestinale superioare, majoritatea se prezintă la vârsta mijlocie sau înaintată cu enteropatie cu pierdere de proteine (p. 886) din cauza exsudației din mucoasa gastrică. Endoscopia arată pliuri lărgite, nodulare și grosiere, deși biopsiile pot să nu fie suficient de adânci pentru a arăta toate caracteristicile histologice. Tratamentul cu medicamente antisecretoare, cum ar fi IPP cu sau fără octreotidă, poate reduce pierderea de proteine și eradicarea H. pylori poate fi eficientă, dar pacienții care nu răspund necesită gastrectomie parțială.

Boala ulcerului peptic

Termenul „ulcer peptic” se referă la un ulcer la nivelul esofagului inferior, stomacului sau duodenului, în jejun după anastomoză chirurgicală la stomac sau, rar, în ileonul adiacent diverticulului Meckel. Ulcerele la nivelul stomacului sau duodenului pot fi acute sau cronice; ambele pătrund în mucoasa musculară, dar ulcerul acut nu prezintă semne de fibroză. Eroziunile nu pătrund în mucoasa musculară. adultii. Aceste infecții sunt probabil dobândite în copilărie prin contact de la persoană la persoană. Marea majoritate a oamenilor colonizați rămân sănătoși și asimptomatici și doar o minoritate dezvoltă o boală clinică. Aproximativ 90% dintre pacienții cu ulcer duodenal și 70% dintre pacienții cu ulcer gastric sunt infectați cu H. pylori. Restul de 30% din ulcerele gastrice sunt cauzate de AINS și această proporție este în creștere în țările occidentale ca urmare a strategiilor de eradicare a H. pylori.

H. pylori este Gram-negativ și spiralat și are flageli multipli la un capăt, care îl fac mobil, permițându-i să se îngroape și să trăiască sub stratul de mucus aderent la suprafața epitelială. Utilizează o moleculă de adezină (BabA) pentru a se lega de antigenul Lewis b de pe celulele epiteliale. Aici pH-ul suprafeței este aproape de neutru și orice aciditate este tamponată de producția de către organism a enzimei urază. Aceasta produce amoniac din uree și crește pH-ul în jurul bacteriei și între cele două straturi ale membranei celulare ale acesteia. H. pylori colonizează exclusiv epiteliul de tip gastric și se găsește doar în duoden în asociere cu plasturi de metaplazie gastrică. Determină gastrită cronică provocând un răspuns inflamator local în epiteliul subiacent (Fig. 22.33). Acest lucru depinde de numeroși factori, în special de expresia genelor bacteriene cagA și vacA. Produsul genei cagA este injectat în celulele epiteliale, interacționând cu numeroase căi de semnalizare celulară implicate în replicarea și apoptoza celulelor. Tulpinile de H. pylori care exprimă cagA (cagA+) sunt mai des asociate cu boală decât tulpinile cagA-. Majoritatea tulpinilor secretă, de asemenea, o proteină mare care formează pori numită vacA, care provoacă o permeabilitate crescută a celulelor, eflux de micronutrienți din epiteliu, inducerea apoptozei și suprimarea activității celulelor imune locale. Există mai multe forme de vacA, iar patologia este cel mai puternic asociată cu forma s1/ml a toxinei.

La majoritatea oamenilor, H. pylori provoacă gastrită antrală localizată asociată cu epuizarea somatostatinei (din celulele D) și eliberarea crescută de gastrină din celulele G. Hipergastrinemia ulterioară stimulează aciditatea crescută

producerea de către celulele parietale, dar, în majoritatea cazurilor, aceasta nu are consecințe clinice. La o minoritate de pacienți, acest efect este exagerat, ducând la ulcerație duodenală (Fig. 22.34). La 1% dintre persoanele infectate, H. pylori provoacă o pangastrită, ducând la atrofie gastrică și hipoclorhidrie. Acest lucru permite altor bacterii să prolifereze în stomac; acestea produc nitriți mutageni din nitrații din dietă, predispunând la dezvoltarea cancerului gastric (Fig. 22.35). Efectele H. pylori sunt mai complexe la pacientii cu ulcer gastric comparativ cu cei cu ulcer duodenal. Ulcerul apare probabil din cauza afectarii apararii mucoasei care rezulta dintr-o combinatie de infectie cu H. pylori, AINS si fumat, mai degraba decat excesul de acid.

AINS

Tratamentul cu AINS este asociat cu ulcerul peptic din cauza afectarii apararii mucoasei, asa cum se discuta la pagina 1078.

Fumat

Fumatul confera un risc crescut de ulcer gastric si, intr-o masura mai mica, ulcer duodenal. Odată ce ulcerul s-a format, este mai probabil să provoace complicații și mai puțin probabil să se vindece dacă pacientul continuă să fumeze.

Caracteristici clinice

Boala ulcerului peptic este o afecțiune cronică cu recăderi spontane și remisiuni care durează decenii, dacă nu pe viață. Cea mai frecventă prezentare este durerea abdominală recurentă care are trei caracteristici notabile: localizarea la epigastru, relația cu alimentele și apariția episodică. Vărsăturile ocazionale apar la aproximativ 40% dintre subiecții cu ulcer; vărsăturile zilnice persistente sugerează obstrucția ieșirii gastrice. Într-o treime, istoricul este mai puțin caracteristic, în special la persoanele în vârstă sau la cei care iau AINS. În ei, durerea poate fi absentă sau atât de ușoară încât este experimentată doar ca un sentiment vag de neliniște epigastrică. Ocazional, singurele simptome sunt anorexia și greața sau sațietatea precoce după mese. La unii pacienti, ulcerul este complet „silențios", prezentându-se pentru prima dată cu anemie din pierderea cronică de sânge nedetectată, ca o hematemeză bruscă sau ca perforație acută; în altele, există sângerare acută recurentă fără durere ulceroasă. Valoarea diagnostică a simptomelor individuale pentru boala ulcerului peptic este slabă; istoricul este deci un predictor slab al prezenței unui ulcer.

Investigatii

Endoscopia este investigația preferată. Ulcerele gastrice pot fi ocazional maligne și, prin urmare, trebuie întotdeauna biopsiate și urmărite pentru a asigura vindecarea. Pacienții trebuie testați pentru infecția cu H. pylori. Opțiunile actuale disponibile sunt enumerate în Caseta 22.39. Unele sunt invazive și necesită endoscopie; altele sunt non-invazive. Ele variază ca sensibilitate și specificitate. Testele respiratorii sau testele cu antigenul fecal sunt cele mai bune din cauza acurateței, simplității și a caracterului neinvaziv.

management

Scopurile managementului sunt de a ameliora simptomele, de a induce vindecarea și de a preveni recidiva. Eradicarea H. pylori este piatra de temelie a terapiei pentru ulcerul peptic, deoarece aceasta va preveni cu succes recidiva și va elimina necesitatea terapiei pe termen lung la majoritatea pacienților.

eradicarea H. pylori

Tuturor pacienților cu ulcere dovedite care sunt pozitivi pentru H. pylori ar trebui să li se ofere eradicarea ca terapie primară. Tratamentul se bazează pe un IPP administrat simultan cu două antibiotice (din amoxicilină, claritromicină și metronidazol) timp de 7 zile (caseta 22.40). Terapia PPI cu doze mari, de două ori pe zi, crește eficacitatea tratamentului, la fel ca și extinderea tratamentului la 10-14 zile. Succesul este obținut la 80-90% dintre pacienți, deși complianța, efectele secundare (caseta 22.41) și rezistența la antibiotice influențează acest lucru. Rezistența la amoxicilină este rară, dar ratele rezistenței la metronidazol ajung la 40% în unele țări și, recent, au apărut rate de rezistență la claritromicină de 20-40%. În cazul în care acestea din urmă depășesc 15-20%, se recomandă un regim de terapie cvadrupla, constând din omeprazol (sau alt IPP), subcitrat de bismut, metronidazol și tetraciclină (OBMT) timp de 10-14 zile. În zonele cu rezistență scăzută la claritromicină, acest regim ar trebui să fie oferit și ca terapie de linia a doua celor care rămân infectați după terapia inițială, odată ce conformitatea a fost verificată. Pentru cei care sunt încă colonizați după două tratamente, alegerea este între o a treia încercare ghidată de testarea sensibilitățiii antimicrobiene, terapia de salvare (levofloxacină, PPI și claritromicină) sau supresia acidă pe termen lung.

H. pylori și AINS sunt factori de risc independenți pentru boala ulceroasă, iar pacienții care necesită tratament pe termen lung cu AINS trebuie mai întâi să fie supuși terapiei de eradicare pentru a reduce riscul de ulcer. Se recomandă prescrierea ulterioară a unui IPP împreună cu AINS, dar nu este întotdeauna necesară pentru pacienții cărora li se administrează doze mici de aspirină, la care riscul de complicații ulcerului este mai scăzut.

eradicarea H. pylori și ulcerul peptic

1 vindecare

„În comparație cu medicamentele pentru vindecarea ulcerului, terapia de eradicare a H. pylori este superioară pentru vindecarea ulcerelor duodenale (RR 0,66) și oferă o protecție echivalentă împotriva recurenței atât a ulcerului duodenal, cât și a celui gastric.

• Ford AC, et al. Terapia de eradicare a bolii ulcerului peptic la pacienții pozitivi cu Helicobacter pylori. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2006, numărul 2. Art. nu. CD003840.

Pentru mai multe informații: www.cochrane.org/cochrane-reviews

Ulcer peptic

Limfoame extraganglionare ale zonei marginale de tip MALT

Istoric familial de cancer gastric

Rezecție anterioară pentru cancer gastric

H. dispepsie pylori-pozitivă

Utilizatori pe termen lung de AINS sau doze mici de aspirină

Utilizatori cronici (> 1 an) de IPP

Tulburări extragastrice:

Deficit inexplicabil de vitamina B12

Purpura trombocitopenică idiopatică*

Anemie prin deficit de fier* (vezi text)

Nu este indicat

Boala de reflux gastro-esofagian

Persoane asimptomatice fără factori de risc pentru cancerul gastric

*Dacă H. pylori-pozitiv la testare.

Alte indicații pentru eradicarea H. pylori sunt prezentate în Caseta 22.42. Eradicarea infecției a dovedit beneficii în mai multe tulburări extragastrice, inclusiv deficit inexplicabil de B12 și anemie prin deficit de fier, odată ce sursele de sângerare gastrointestinală au fost căutate și excluse. Numărul de trombocite se îmbunătățește și se poate normaliza după terapia de eradicare la pacienții cu purpură trombocitopenică idiopatică (ITP, p. 1050); mecanismul pentru aceasta este neclar.

Măsuri generale

Trebuie evitate fumatul, aspirina și AINS. Alcoolul moderat nu este dăunător și nu sunt necesare sfaturi dietetice speciale.

Tratament de intretinere

Tratamentul de întreținere continuă nu ar trebui să fie necesar după eradicarea cu succes a H. pylori. Pentru minoritatea care necesită acest lucru, ar trebui utilizată cea mai mică doză eficientă de IPP.

Tratament chirurgical

În prezent, intervenția chirurgicală este rareori necesară pentru boala ulcerului peptic, dar este necesară în unele cazuri (caseta 22.43).

Operația de elecție pentru un ulcer gastric cronic nevindecător este gastrectomia parțială, de preferință cu anastomoză Billroth I, în care sunt rezecate ulcerul în sine și zona ulceroasă a stomacului. Motivul pentru aceasta este excluderea unui cancer de bază. În caz de urgență, „sub-curgerea” ulcerului pentru sângerare sau „suprabordarea” (repararea plasturelui) pentru perforație este tot ceea ce este necesar, în plus față de efectuarea unei biopsii. Pentru gigant

Efecte secundare frecvente ale terapiei de eradicare a H. pylori

Diaree: 30-50% dintre pacienti; de obicei uşoară, dar poate apărea diaree asociată cu Clostridium difficile

Înroșirea feței și vărsăturile atunci când sunt luate cu alcool (metronidazol)

Greață, vărsături

Crampe abdominale

Dureri de cap • Erupție cutanată

Indicații pentru intervenția chirurgicală în ulcerul peptic

Urgență

• Hemoragie

Elective

Complicații ale rezecției gastrice sau vagotomiei

Până la 50% dintre pacienții care sunt supuși unei intervenții chirurgicale gastrice pentru operație de ulcer peptic prezintă efecte adverse pe termen lung. În cele mai multe cazuri, acestea sunt minore, dar în 10% afectează semnificativ calitatea vieții.

Dumping. Golirea rapidă a stomacului duce la distensia intestinului subțire proximal, deoarece conținutul hipertonic atrage lichid în lumen. Acest lucru duce la disconfort abdominal și diaree după masă. Reflexele autonome eliberează o serie de hormoni gastrointestinali care provoacă caracteristici vasomotorii, cum ar fi înroșirea feței, palpitațiile, transpirația, tahicardia și hipotensiunea. Prin urmare, pacienții trebuie să evite mesele mari cu conținut ridicat de carbohidrați.

Gastropatie chimică (reflux biliar). Refluxul biliar duodenogastric duce la gastropatie cronică. Tratamentul cu antiacide care conțin aluminiu sau sucralfat poate fi eficient. Câțiva pacienți necesită o intervenție chirurgicală de revizie cu crearea unei bucle Roux en Y pentru a preveni refluxul biliar.

Diaree și maldigestie. Diareea se poate dezvolta după orice operație de ulcer peptic și apare de obicei la 1-2 ore după masă. Amestecarea slabă a alimentelor în stomac, cu golire rapidă, amestecarea inadecvată cu secrețiile pancreaticobiliare, tranzitul rapid și creșterea excesivă a bacteriilor, pot duce la malabsorbție. Diareea răspunde adesea la mese mici și uscate cu un aport redus de carbohidrați rafinați. Medicamentele antidiareice, cum ar fi fosfatul de codeină (15-30 mg de 4-6 ori pe zi) sau loperamida (2 mg după fiecare scaun moale), sunt de ajutor.

Pierdere în greutate. Majoritatea pacienților pierd în greutate la scurt timp după operație și 30-40% nu reușesc să-și recapete toată greutatea pierdută. Cauza obișnuită este reducerea aportului din cauza unui mic rest gastric, dar contribuie și diareea și steatorreea ușoară.

Anemie. Anemia este frecventă la mulți ani după gastrectomia subtotală. Deficitul de fier este cea mai frecventă cauză; deficiența de acid folic și B12 sunt mult mai puțin frecvente. Aportul alimentar inadecvat de fier și folat, lipsa secreției de acid și factor intrinseci, pierderea ușoară cronică de sânge de grad scăzut din restul gastric și ulcerația recurentă sunt responsabile.

Boala metabolică a oaselor. Atât osteoporoza, cât și osteomalacia pot apărea ca o consecință a malabsorbției calciului și vitaminei D.

Cancer gastric. Un risc crescut de cancer gastric a fost raportat din mai multe studii epidemiologice. Chirurgia în sine este un factor de risc independent pentru dezvoltarea tardivă a malignității în restul gastric, dar riscul este mai mare la cei cu hipoclorhidrie, reflux duodenogastric de bilă, fumat și infecție cu H. pylori. Deși riscul relativ este crescut, riscul absolut de cancer rămâne scăzut și supravegherea endoscopică nu este indicată în urma intervenției chirurgicale gastrice.

Complicațiile bolii ulcerului peptic

Perforare

Când apare perforația, conținutul stomacului scapă în cavitatea peritoneală, ducând la peritonită. Acest lucru este mai frecvent în ulcerul duodenal decât în ulcerul gastric și se găsește de obicei cu ulcere pe peretele anterior. Aproximativ un sfert din toate perforațiile apar în ulcerele acute și AINS sunt adesea incriminate. Perforația poate fi primul semn de ulcer, iar antecedentele de durere epigastrică recurentă sunt mai puțin frecvente. Cel mai izbitor simptom este durerea bruscă, severă; distributia lui urmareste raspandirea continutului gastric peste peritoneu. Durerea se dezvoltă inițial în abdomenul superior și se generalizează rapid; durerea în vârful umărului este cauzată de iritația diafragmei. Durerea

este însoțită de respirație superficială datorită limitării mișcărilor diafragmatice și de șoc. Abdomenul este ținut imobil și există o rigiditate generalizată „asemănătoare unei plăci”. Zgomotele intestinale sunt absente, iar matitatea ficatului la percuție scade din cauza prezenței gazelor sub diafragmă. După câteva ore, simptomele se pot îmbunătăți, deși rigiditatea abdominală rămâne. Ulterior, starea pacientului se deteriorează pe măsură ce se dezvoltă peritonita generală. În cel puțin 50% din cazuri, o radiografie a pieptului în erecție arată aer liber sub diafragmă. Dacă nu, o înghițire de contrast solubilă în apă va confirma scurgerea conținutului gastroduodenal. Dupa resuscitare, perforatia acuta trebuie tratata chirurgical, fie prin simpla inchidere, fie prin transformarea perforatiei intr-o piloroplastie daca este mare. În rare ocazii, este necesară o gastrectomie parțială „Polya”. După intervenția chirurgicală, H. pylori trebuie tratat (dacă este prezent) și AINS evitate. Perforația implică o mortalitate de 25%, reflectând vârsta înaintată și comorbiditatea semnificativă a populației care sunt afectate.

Obstrucție de evacuare gastrică

Cauzele sunt prezentate în Caseta 22.45. Cel mai frecvent este un ulcer în regiunea pilorului. Prezentarea este cu greață, vărsături și distensie abdominală. Cantități mari de conținut gastric sunt adesea vărsate, iar alimentele consumate cu 24 de ore sau mai mult înainte pot fi recunoscute. Examenul fizic poate arăta dovezi de risipire și deshidratare. O stropire de succuție poate fi provocată la 4 ore sau mai mult după ultima masă sau băutură.

Ulcerele gastroduodenale: au o incidență, o rată de internare și o mortalitate mai mare.

Cauze: prevalența ridicată a H. pylori, utilizarea AINS și mecanismele de apărare afectate.

Prezentări atipice: durerea și dispepsia sunt frecvent absente sau atipice. Persoanele în vârstă dezvoltă adesea complicații, cum ar fi sângerare sau perforație, fără antecedente dispeptice.

Sângerare: pacienții în vârstă necesită un tratament mai intens (inclusiv măsurarea presiunii venoase centrale) decât cei tineri, deoarece tolerează slab șocul hipovolemic.

22.45 Diagnosticul diferențial și managementul obstrucției gurii gastrice

Peristaltismul gastric vizibil este diagnosticul obstrucției ieșirii gastrice. Pierderea conținutului gastric duce la deshidratare cu clorură și potasiu seric scăzut și concentrații serice crescute de bicarbonat și uree. Aceasta are ca rezultat o absorbție renală îmbunătățită a Na+ în schimbul H+ și acidurie paradoxală. Endoscopia trebuie efectuată după ce stomacul a fost golit cu o sondă nazogastrică cu deschidere largă. Se efectuează corectarea intravenoasă a deshidratării și, în cazuri severe, pot fi necesare cel puțin 4 L de soluție salină izotonă și 80 mmol de potasiu în primele 24 de ore. La unii pacienți, medicamentele PPI vindecă ulcerele, ameliorează edemul piloric și depășesc necesitatea intervenției chirurgicale. Dilatarea endoscopică cu balon a stenozelor benigne poate fi posibilă la unii pacienți, dar la alții este necesară gastrectomia parțială, deși aceasta se face cel mai bine după o perioadă de 7 zile de aspirație nazogastrică, care permite stomacului să revină la dimensiunea normală. O gastroenterostomie este o operație alternativă, dar, cu excepția cazului în care aceasta este însoțită de vagotomie, pacienții vor necesita terapie cu IPP pe termen lung pentru a preveni ulcerația stomală.

Sângerare

Vezi pagina 853.

Sindromul Zollinger-Ellison

Aceasta este o afecțiune rară, caracterizată prin triada ulcerației peptice severe, hipersecreția de acid gastric și o tumoare de pancreas non-celulă P insulă ("gastrinom"). Acesta reprezintă probabil aproximativ 0,1% din toate cazurile de ulcerație duodenală. Sindromul apare la orice sex la orice vârstă, deși este cel mai frecvent între 30 și 50 de ani.

Fiziopatologia

Tumora secretă gastrină, care stimulează secreția acidă la capacitatea sa maximă și crește masa celulelor parietale de trei până la șase ori. Producția de acid poate fi atât de mare încât să ajungă în intestinul subțire superior, reducând pH-ul luminal la 2 sau mai puțin. Lipaza pancreatică este inactivată și acizii biliari sunt precipitați. Rezultă diaree și steatoree. Aproximativ 90% dintre tumori apar în capul pancreatic sau peretele duodenal proximal. Cel puțin jumătate sunt multiple, iar dimensiunea tumorii poate varia de la 1 mm la 20 cm. Aproximativ o jumătate până la două treimi sunt maligne, dar au adesea o creștere lentă. Adenoamele glandelor paratiroide și hipofizare (neoplazie endocrină multiplă, MEN tip 1; p. 795) sunt prezente la 20-60% dintre pacienți.

Caracteristici clinice

Prezentarea este cu ulcere peptice severe și adesea multiple în locuri neobișnuite, cum ar fi duodenul postbulbar, jejunul sau esofagul. Există un răspuns slab la terapia standard pentru ulcer. Istoria este de obicei scurtă; sângerarea și perforațiile sunt frecvente. Diareea este observată la o treime sau mai mulți dintre pacienți și poate fi caracteristica de prezentare.

Investigatii

Hipersecreția de acid în condiții bazale, cu o creștere mică după pentagastrina, poate fi confirmată prin aspirație gastrică. Nivelurile serice de gastrină sunt considerabil crescute (de 10 până la 1000 de ori). Injectarea hormonului secretină nu provoacă în mod normal nicio modificare sau o scădere ușoară a concentrațiilor de gastrină circulantă, dar în sindromul Zollinger-Ellison produce o creștere paradoxală și dramatică a gastrinei. Localizarea tumorii se realizează cel mai bine prin EUS și scintigrafie cu receptori de somatostatină radiomarcat.

management

Aproximativ 30% dintre tumorile mici și unice pot fi localizate și rezecate, dar multe tumori sunt multifocale. Unii pacienți prezintă boală metastatică și, în aceste circumstanțe, intervenția chirurgicală este inadecvată. La majoritatea acestor pacienți, terapia continuă cu omeprazol sau alți IPP poate avea succes în vindecarea ulcerelor și ameliorarea diareei, deși este necesară doza dublă față de doza normală. Analogul sintetic al somatostatinei, octreotida, administrat prin injecție subcutanată, reduce secreția de gastrină și are valoare. Supraviețuirea globală la 5 ani este de 60-75% și toți pacienții trebuie monitorizați pentru dezvoltarea ulterioară a altor manifestări ale MEN 1.

Tulburări funcționale

Dispepsie funcțională

Aceasta este definită ca dispepsie cronică în absența bolii organice. Alte simptome raportate frecvent includ sațietate precoce, plenitudine, balonare și greață. Subgrupurile „de tipul ulcerului" și „de tip dismotilitate" sunt adesea raportate, dar există o suprapunere între acestea și cu sindromul de colon iritabil.

Fiziopatologia

Cauza este puțin înțeleasă, dar probabil acoperă un spectru de tulburări ale mucoasei, motilității și psihiatrice.

Caracteristici clinice

Pacienții sunt de obicei tineri (< 40 de ani), iar femeile sunt afectate de două ori mai frecvent decât bărbații. Disconfortul abdominal este asociat cu o combinație de alte simptome „dispeptice", cele mai frecvente fiind greața, sațietatea și balonarea după masă. Simptomele dimineții sunt caracteristice și durerea sau greața pot apărea la trezire. Interogarea directă poate provoca simptome care sugerează sindromul colonului iritabil. Trebuie luată în considerare boala ulcerului peptic, în timp ce la subiecții mai în vârstă malignitatea intra-abdominală este o preocupare principală. Nu există semne diagnostice, în afară poate de sensibilitatea inadecvată la palparea abdominală. Simptomele pot părea disproporționate față de bunăstarea clinică și nu există nicio pierdere în greutate. Pacienții par adesea anxioși. Trebuie luată un istoric de droguri și ar trebui luată în considerare posibilitatea unei boli depresive. Sarcina trebuie exclusă la femeile tinere înainte de

efectuarea studiilor radiologice. Abuzul de alcool trebuie suspectat atunci când greața dimineața devreme și senzația de vomă sunt proeminente.

Investigatii

Istoricul sugerează adesea diagnosticul. Toți pacienții trebuie verificați pentru infecția cu H. pylori, iar pacienții cu vârsta peste 55 de ani trebuie supuși unei endoscopie pentru a exclude boala mucoasei. În timp ce o scanare cu ultrasunete poate detecta calculi biliari, acestea sunt rareori responsabile pentru simptomele dispeptice.

management

Cele mai importante elemente sunt explicația și asigurarea. Ar trebui explorați posibili factori psihologici și ar trebui explicat conceptul de influențe psihologice asupra funcției intestinale. Dietele idiosincratice și restrictive sunt de puțin beneficiu, dar porții mai mici și restricția de grăsimi pot ajuta.

Până la 10% dintre pacienți beneficiază de terapia de eradicare a H. pylori și aceasta ar trebui oferită pacienților infectați. Eradicarea înlătură, de asemenea, un factor de risc major pentru cancerul gastric, dar cu prețul unui risc mic de efecte secundare și de agravare a simptomelor bolii de reflux gastro-esofagian subiacent. Tratamentul medicamentos nu are un succes deosebit, dar merită încercat. Antiacidele, cum ar fi hidrotalcitul, sunt uneori de ajutor. Medicamentele procinetice, cum ar fi metoclopramida (10 mg de 3 ori pe zi) sau domperidona (10-20 mg de 3 ori pe zi), pot fi administrate înainte de mese dacă greața, vărsăturile sau balonarea sunt proeminente. Metoclopramida poate induce efecte secundare extrapiramidale, inclusiv diskinezie tardivă la subiecții tineri. Medicamentele antagoniste ale receptorilor H2 pot fi încercate dacă durerea nocturnă sau arsurile la stomac sunt supărătoare. Agenții triciclici în doză mică, cum ar fi amitriptilina, sunt valoroși în până la două treimi.

Simptomele care pot fi asociate cu o cauză identificabilă a stresului se rezolvă prin consiliere adecvată. Unii pacienți au tulburări psihologice majore care au ca rezultat simptome persistente sau recurente și au nevoie de psihoterapie comportamentală sau de altă natură formală (p. 240).

Cauze funcționale ale vărsăturilor

În anxietate pot apărea vărsături psihogene sau vărsături. Apare de obicei la trezire sau imediat după micul dejun și doar rar mai târziu în cursul zilei. Tulburarea este probabil o reacție la a face față grijilor vieții de zi cu zi; la tineri, poate fi din cauza fobiei școlare. Vărsăturile de dimineață devreme apar și în timpul sarcinii, abuzul de alcool și depresia. Deși vărsăturile funcționale pot apărea în mod regulat pe perioade lungi, există o scădere în greutate mică sau deloc. Copiii, și mai rar adulții, uneori suferă de crize de vărsături acute și

recurente, invalidante, timp de câteva zile. Cauza acestui sindrom de vărsături ciclice este necunoscută, dar la unii adulți este asociată cu consumul de canabis.

La toți pacienții, este esențial să se excludă alte cauze comune (p. 853). Tranchilizante și medicamente antiemetice (metoclopramidă 10 mg de 3 ori pe zi, domperidona 10 mg de 3 ori pe zi, proclorperazina 5-10 mg de 3 ori pe zi) au doar un loc secundar în management. Antidepresivele în doză completă pot fi eficiente (p. 244).

Gastropareza

Golirea gastrică defectuoasă fără obstrucție mecanică a stomacului sau duodenului poate apărea ca eveniment primar, din cauza tulburărilor moștenite sau dobândite ale stimulatorului cardiac gastric, sau poate fi secundară tulburărilor nervilor autonomi (în special neuropatiei diabetice) sau ale musculaturii gastroduodenale (scleroza sistemică și midozodiloza sistemică). Medicamente precum opiaceele, antagoniştii canalelor de calciu şi cele cu activitate anticolinergică (triciclice, fenotiazine) pot provoca, de asemenea, gastropareză. Sațietatea precoce și vărsăturile recurente sunt simptomele majore; plenitudinea abdominală și o stropire de sucuție pot fi prezente la examinare. Tratamentul se bazează pe mese mici, frecvente, cu conținut scăzut de grăsimi și pe utilizarea metoclopramidei și domperidonei. În cazurile severe, poate apărea insuficiență nutrițională și este necesară hrănirea jejunostomiei pe termen lung sau nutriția parenterală totală. Inserarea chirurgicală a unui neurostimulator gastric a avut succes în unele cazuri, în special în cele care complică neuropatia autonomă diabetică.

Tumori ale stomacului

Carcinom gastric

Carcinomul gastric este a patra cauză de deces prin cancer la nivel mondial, dar există o variație geografică marcată a incidenței. Este cel mai frecvent în China, Japonia, Coreea (incidență 40/100 000 bărbați), Europa de Est și părți ale Americii de Sud (20/100 000). Tarifele în Marea Britanie sunt de 12/100 000 pentru bărbați. În majoritatea țărilor, incidența este cu 50% mai mică la femei. La ambele sexe, aceasta creşte brusc după vârsta de 50 de ani. Studiile asupra migranților japonezi în SUA au relevat o incidență mult mai scăzută la migranții din a doua generație, confirmând importanța factorilor de mediu. Prognosticul general este prost, cu mai puțin de 30% supraviețuind 5 ani, iar cea mai bună speranță pentru o supraviețuire îmbunătățită constă în detectarea mai eficientă a tumorilor într-un stadiu mai devreme.

Fiziopatologia

Infecția cu H. pylori joacă un rol patogen cheie. Se asociază cu gastrită cronică atrofică, atrofie a mucoasei gastrice și cu cancer gastric (Fig. 22.36). S-a estimat că infecția cu H. pylori poate contribui la apariția cancerului gastric în 60-70% din cazuri și că dobândirea infecției la o vârstă fragedă poate fi importantă. Deși infecția cu H. pylori este frecventă în

Africa, cancerul gastric este mai puțin frecvent și această enigmă poate fi explicată prin speranța de viață mai mică în această parte a

Epiteliu gastric normal

Asociații dietetice (vezi textul)

gastrită autoimună (anemie pernicioasă)

Polipi gastrici adenomatoși

Gastrectomie parțială anterioară (> 20 de ani)

boala Menetrier

Familii ereditare de cancer gastric difuz (mutații HDC-1)

Polipoză adenomatoasă familială (FAP, p. 911)

lume. Deși majoritatea persoanelor infectate cu H. pylori au o secreție acidă normală sau crescută, câțiva devin hipo- sau aclorhidric și se consideră că acești oameni prezintă cel mai mare risc. Inflamația cronică cu generarea de specii reactive de oxigen și epuizarea acidului ascorbic antioxidant în mod normal abundent sunt, de asemenea, importante. Există dovezi puternice că eradicarea H. pylori, mai ales dacă este realizată înainte ca modificările pre-neoplazice ireversibile să se fi dezvoltat, reduce riscul de dezvoltare a cancerului în populațiile cu risc ridicat și este rentabilă.

Dietele bogate în alimente sărate, afumate sau murate și consumul de nitriți și nitrați pot crește riscul de cancer. Compușii N-nitrozogeni cancerigeni se formează din nitrați prin acțiunea bacteriilor reducătoare de nitriți care colonizează stomacul aclorhidric. Pot contribui și dietele care nu au fructe și legume proaspete, precum și vitaminele C și A. Alți factori de risc sunt enumerați în Caseta 22.46. Nu a fost identificată nicio anomalie genetică predominantă, deși riscul de cancer este crescut de două până la trei ori la rudele de gradul I ale pacienților și au fost raportate legături cu grupa sanguină A. Rareori, cancerul gastric poate fi moștenit într-o manieră autozomal dominantă în asociere cu mutații ale genei E-cadherinei (CDH1).

Practic, toate tumorile sunt adenocarcinoame care provin din celulele secretoare de mucus din baza criptelor gastrice. Majoritatea se dezvoltă pe fond de gastrită cronică atrofică cu metaplazie intestinală și displazie. Cancerele sunt fie „intestinale", care provin din zone de metaplazie intestinală cu caracteristici histologice care amintesc de epiteliul intestinal, fie „difuze", care provin din mucoasa gastrică normală. Carcinoamele intestinale sunt mai frecvente și apar pe fondul leziunilor cronice ale mucoasei. Cancerele difuze tind să fie slab diferențiate și apar la pacienții mai tineri. În lumea în curs de dezvoltare, 50% dintre

cancerele gastrice se dezvoltă în antru; 20-30% apar în corpul gastric, adesea pe curba mai mare; iar 20% se găsesc în cardia. În populațiile occidentale, totuși, tumorile gastrice proximale devin din ce în ce mai frecvente decât cele care apar în corp și stomacul distal. Această schimbare a tiparului bolii poate fi o reflectare a schimbărilor în stilul de viață sau a prevalenței în scădere a H. pylori în Occident. Infiltrarea difuză submucoasă de către un cancer scirhos (linita plastica) este mai puțin frecventă. Cancerul gastric precoce este definit ca cancer limitat la mucoasa sau submucoasa (Fig. 22.37A). Este mai des recunoscut în Japonia, unde se practică screening-ul pe scară largă. Unele cazuri pot fi vindecate prin rezecție endoscopică a mucoasei sau submucoasei

(Fig. 22.37B). Majoritatea pacienților (> 80%) din Occident prezintă totuși cancer gastric avansat.

Caracteristici clinice

Cancerul gastric precoce este de obicei asimptomatic, dar poate fi descoperit în timpul endoscopiei pentru investigarea dispepsiei. Două treimi dintre pacienții cu cancer avansat au scădere în greutate și 50% au dureri asemănătoare ulcerului. Anorexia și greața apar la o treime, în timp ce sațietatea precoce, hematemeza, melanena și dispepsia sunt mai puțin frecvente. Disfagia apare în tumorile cardului gastric care obstrucționează joncțiunea gastro-esofagiană. Anemia din sângerare ocultă este, de asemenea, frecventă. Examenul poate evidenția nicio anomalie, dar semnele de scădere în greutate, anemie și o masă epigastrică palpabilă nu sunt rare. Icterul sau ascita semnifică răspândirea metastatică. Ocazional, răspândirea tumorii are loc la ganglionii limfatici supraclaviculari (semnul Troisier), ombilic (nodul surorii Joseph) sau ovare (tumora Krukenberg). Fenomenele paraneoplazice, precum acanthosis nigricans, tromboflebita (semnul Trousseau) și dermatomiozita, apar rar. Metastazele apar cel mai frecvent în ficat, plămâni, peritoneu și măduva osoasă.

Investigatii

Endoscopia gastrointestinală superioară este investigația de elecție și trebuie efectuată prompt la orice pacient dispeptic cu „caracteristici de alarmă" (vezi Caseta 22.15, p. 852). Sunt necesare biopsii multiple de la marginea și baza unui ulcer gastric. Făina de bariu este o alternativă slabă, deoarece orice anomalie trebuie urmată de endoscopie și biopsie. Odată ce diagnosticul este pus, sunt necesare imagini suplimentare pentru stadializare și evaluarea rezecabilității. CT va oferi dovezi de răspândire intraabdominală sau de metastaze hepatice. Chiar și cu aceste tehnici, laparoscopia cu spălări peritoneale este necesară pentru a determina dacă tumora este rezecabilă, deoarece este singura modalitate care va detecta în mod fiabil răspândirea peritoneală.

management

Chirurgie

Rezecția oferă singura speranță de vindecare, iar aceasta poate fi realizată la aproximativ 90% dintre pacienții cu cancer gastric precoce. Pentru majoritatea pacienților cu boală local avansată, gastrectomia totală cu limfadenectomie este operația de elecție, păstrând splina dacă este posibil. Tumorile proximale care implică joncțiunea esofago-gastrică necesită, de asemenea, o esofagectomie distală. Tumorile mici, localizate distal pot fi gestionate printr-o gastrectomie parțială cu limfadenectomie și fie o reconstrucție Billroth I, fie o reconstrucție Roux en Y. Rezecția ganglionilor limfatici mai extins poate crește ratele de supraviețuire, dar duce la o morbiditate mai mare. Chiar și pentru cei care nu pot fi vindecați, rezecția paliativă poate fi necesară atunci când pacienții prezintă sângerare sau obstrucție a fluxului gastric. După intervenția chirurgicală, recurența este mult mai probabilă dacă a avut loc penetrarea seroasă, deși îndepărtarea completă a tuturor tumorilor macroscopice combinată cu limfadenectomie va obține o supraviețuire de 50-60% la 5 ani. Dovezi recente sugerează că chimioterapia perioperatorie cu epirubicină, cisplatină și fluorouracil (ECF) îmbunătățește ratele de supraviețuire.

Tratament paliativ

La pacienții cu tumori inoperabile, supraviețuirea poate fi îmbunătățită și ameliorarea simptomelor poate fi obținută prin chimioterapie folosind 5-fluorouracil și cisplatină, ECF sau alte regimuri pe bază de platină și taxani. Agentul biologic trastuzumab poate aduce beneficii unor pacienți ale căror tumori supraexprimă HER2 (vezi p. 268 și Caseta 22.47). Ablația endoscopică cu laser pentru controlul disfagiei sau al sângerărilor recurente beneficiază unii pacienți. Carcinoamele la nivelul cardiei sau pilorului pot necesita dilatare endoscopică sau inserarea de stenturi metalice expandabile pentru ameliorarea disfagiei sau vărsăturilor. O sondă nazogastrică poate oferi

EBM 22.47 Chimioterapia pentru cancerul gastric avansat

„Chimioterapia îmbunătățește semnificativ supraviețuirea în comparație cu cea mai bună îngrijire de susținere. În plus, chimioterapia combinată îmbunătățește supraviețuirea în comparație cu un singur agent 5-fluorouracil (5-FU). Toți pacienții trebuie testați pentru statutul lor HER2 și trastuzumab trebuie adăugat la un regim standard de 5-FU/cisplatină la pacienții cu tumori HER2-pozitive.

• Wagner AD, et al. Chimioterapia pentru cancerul gastric avansat. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2010, numărul 3. Art. nu. CD004064.

Pentru mai multe informații: www.cochrane.org/cochrane-reviews

Cum se introduce o sondă nazogastrică

Echipamente

Tub 8-9F „cu orificiu fin” pentru hrănire sau tub „cu orificiu larg” 16-18F pentru drenaj

Jeleu lubrifiant

O cană cu apă și paie pentru a sorbit

Bandă adezivă

Hârtie cu pH (nu turnesol).

Bol de boală și șervețele

Pungă de drenaj cu cateter și clemă (pentru drenaj)

Tehnică

O explicație clară și un pacient calm sunt esențiale

Stabiliți un „semnal de oprire” pe care pacientul să-l folosească, dacă este necesar

Cereți pacientului să stea semi-drept

Examinați nasul pentru deformare sau blocaj pentru a determina ce parte să utilizați

Măsurați distanța de la ureche la procesul xifoid prin nas și marcați poziția pe tub

Avansați încet vârful tubului lubrifiat de-a lungul podelei căii nazale până la orofaringe

Cereți pacientului să soarbă apă și să avanseze tubul cu 2-3 cm la fiecare înghițire

Opriți, retrageți și reîncercați dacă pacientul este stresat sau tuse, deoarece tubul poate fi intrat în laringe

Avansați până când semnul de pe tub ajunge la vârful nasului și fixați-l cu bandă adezivă

Aspirați conținutul și verificați pH-ul (acidul gastric confirmat dacă pH-ul < 5). Dacă aveți îndoieli, efectuați o radiografie toracică pentru a confirma poziția tubului (de obicei este necesar cu tuburile de alimentare)

Atașați punga de drenaj a cateterului, dacă este necesar, și fixați-o

Îngrijire ulterioară

Spălați tubul zilnic după hrănire sau administrarea medicamentului

Verificați regulat poziția și căutați semne de deplasare

Verificați cu farmacistul ce medicamente, dacă există, pot fi administrate în siguranță prin tub

ameliorarea temporară a vărsăturilor din cauza obstrucției gurii gastrice (caseta 22.48).

Limfom gastric

Aceasta este o tumoare rară, reprezentând mai puțin de 5% din toate afecțiunile maligne gastrice. Stomacul este, totuși, cel mai frecvent loc pentru limfomul non-Hodgkin extranodal și 60% din toate limfoamele gastrointestinale primare apar în acest loc. Țesutul limfoid nu se găsește în stomacul normal, dar agregatele limfoide se dezvoltă în prezența infecției cu H. pylori. Într-adevăr, infecția cu H. pylori este strâns asociată cu dezvoltarea unui limfom de grad scăzut (clasificat ca limfoame marginalzone extraganglionare de tip MALT). EUS joacă un rol important în stadializarea acestor leziuni prin definirea precisă a adâncimii invaziei în peretele gastric.

Prezentarea clinica este asemanatoare cu cea a cancerului gastric, iar endoscopic tumora apare ca o masa polipoida sau ulceranta. În timp ce tratamentul inițial al leziunilor de grad scăzut limitat la straturile superficiale ale peretelui gastric constă în eradicarea H. pylori și observarea atentă, 25% conțin translocații cromozomiale t(11 : 18). În aceste cazuri, este de obicei necesară radioterapie sau chimioterapie suplimentară. Limfoamele cu celule B de grad înalt ar trebui tratate printr-o combinație de

rituximab, chimioterapie, chirurgie și radioterapie. Alegerea depinde de localizarea și extinderea tumorii, de prezența bolilor comorbide și de alți factori, cum ar fi simptomele de sângerare și obstrucția fluxului gastric. Prognosticul depinde de stadiul diagnosticului. Caracteristicile care prezic un prognostic favorabil sunt boala în stadiul I sau II, tumorile mici rezecabile, tumorile cu histologie de grad scăzut și vârsta sub 60 de ani.

Alte tumori ale stomacului

Tumorile cu celule stromale gastrointestinale (GIST), care decurg din celulele interstițiale ale lui Cajal, sunt ocazional găsite la endoscopia gastrointestinală superioară. Ele sunt diferențiate de alte tumori mezenchimale prin exprimarea proto-oncogenei c-kit, care codifică un receptor al tirozin kinazei. Aceste tumori sunt de obicei benigne și asimptomatice, dar ocazional pot fi responsabile de dispepsie, ulcerații și sângerări gastro-intestinale. Leziunile mici (< 2 cm) sunt de obicei urmate de endoscopie, în timp ce cele mai mari necesită rezecție chirurgicală. Leziunile foarte mari trebuie tratate preoperator cu imatinib (un inhibitor al tirozin kinazei) pentru a le reduce dimensiunea și a face intervenția chirurgicală mai ușoară. Imatinib poate fi, de asemenea, utilizat pentru ameliorarea GIST-urilor metastatice.

Apar o varietate de polipi. Polipii hiperplazici și polipii glandelor chistice fundice sunt obișnuiți și nu au nicio consecință. Polipii adenomatoși sunt rari, dar au potențial malign și trebuie îndepărtați endoscopic.

Ocazional, tumorile carcinoide gastrice sunt observate în fund și corp la pacienții cu anemie pernicioasă de lungă durată. Aceste tumori benigne apar din ECL sau din alte celule endocrine și sunt adesea multiple, dar rareori invazive. Spre deosebire de tumorile carcinoide care apar în altă parte a tractului gastrointestinal, acestea au de obicei un curs benign și favorabil. Cu toate acestea, carcinoizii mari (> 2 cm) pot metastaza și trebuie îndepărtați. Rareori se găsesc noduli mici de țesut exocrin pancreatic ectopic. Aceste

„repaus pancreatic” pot fi confundate cu neoplasme gastrice și, de obicei, nu provoacă simptome. EUS este cea mai utilă investigație.

BOLI ALE INTESTINULUI SUBTIRES

Tulburări care cauzează malabsorbție

boala celiacă

Boala celiacă este o afecțiune inflamatorie a intestinului subțire care apare la persoanele sensibile genetic, care rezultă din intoleranța la glutenul de grâu și proteinele similare găsite în secară, orz și, într-o măsură mai mică, ovăz. Poate duce la malabsorbție și răspunde la o dietă fără gluten. Afecțiunea apare în întreaga lume, dar este mai frecventă în nordul Europei. Prevalența în Marea Britanie este de aproximativ 1%, deși 50% dintre acești oameni sunt asimptomatici. Acestea includ atât cazuri „tăcute” nediagnosticate ale bolii, cât și cazuri de boală celiacă „latentă” – persoane susceptibile genetic care pot dezvolta ulterior boala celiacă clinică.

Fiziopatologia

Mecanismul precis de afectare a mucoasei este neclar, dar răspunsurile imunologice la gluten joacă un rol cheie (Fig. 22.38). Transglutaminaza tisulară (tTG) este acum recunoscută ca autoantigen pentru anticorpii anti-endomiziali, care sunt adesea utilizați în diagnosticul serologic.

Caracteristici clinice

Boala celiacă poate apărea la orice vârstă. În copilărie, apare după înțărcarea de la cereale și se prezintă de obicei cu diaree, malabsorbție și eșec de a se dezvolta. În

Celula prezentatoare de antigen

Fig. 22.38 Fiziopatologia bolii celiace. După ce au fost preluate de celulele epiteliale, peptidele glutenului sunt deamidate de enzima transglutaminaza tisulară din stratul subepitelial. Ei sunt apoi capabili să se potrivească cu motivul de legare a antigenului pe celulele prezentatoare de antigen pozitive pentru antigenul leucocitar uman (HLA)-DQ2. Recunoașterea de către celulele T CD4+ declanșează un răspuns imun Th1 cu generarea de citokine proinflamatorii - interleukina-1 (IL-1), interferon-

gamma (IFN-y) și factorul de necroză tumorală-alfa (TNF-a). Limfocitele infiltrează lamina propria și rezultă creșterea limfocitelor intra-epiteliale (IEL), hiperplazia criptelor și atrofia vilozității.

copiii mai mari, poate prezenta caracteristici nespecifice, cum ar fi creșterea întârziată. Caracteristicile malnutriției sunt găsite la examinare și poate fi prezentă distensie abdominală ușoară. Copiii afectați au întârziere de creștere și pubertare, ceea ce duce la o statură mică la vârsta adultă.

La adulți, boala apare de obicei în deceniul al treilea sau al patrulea, iar femelele sunt afectate de două ori mai des decât bărbații. Prezentarea este foarte variabilă, în funcție de severitatea și amploarea afectării intestinului subțire. Unii au o malabsorbție floridă, în timp ce alții dezvoltă simptome nespecifice, cum ar fi oboseala, scăderea în greutate, deficitul de folați sau anemie prin deficit de fier. Alte prezentări includ ulcerații bucale, dispepsie și balonare. Boala celiacă nerecunoscută este asociată cu o subnutriție ușoară și osteoporoză.

Boala celiacă este asociată cu alte tulburări autoimune legate de antigenul leucocitar uman (HLA) și cu anumite alte boli (caseta 22.49).

Investigatii

Acestea sunt efectuate pentru a confirma diagnosticul și pentru a căuta consecințele malabsorbției.

Biopsie duodenală

Biopsia endoscopică a intestinului subțire este standardul de aur. Caracteristicile histologice sunt de obicei caracteristice, dar trebuie luate în considerare și alte cauze de atrofie viloasă (Caseta 22.50 și Fig. 22.39). Uneori vilozitățile par normale, dar există un număr în exces de limfocite intra-epiteliale.

Anticorpi

Anticorpii anti-endomiziali din clasa IgA sunt detectabili prin imunofluorescență în majoritatea cazurilor netratate. Sunt sensibili (85-95%) și specifici (aproximativ 99%) pentru diagnostic, cu excepția sugarilor foarte mici. Totuși, anticorpii IgG trebuie analizați la pacienții cu deficit coexistent de IgA. Testul tTG a înlocuit alte teste de sânge în multe țări, așa cum este

Asociații de boli ale bolii celiace

Diabet zaharat insulino-dependent (2-8%)

Boala tiroidiană (5%)

Ciroza biliară primară

(3%)

sindromul Sjogren (3%)

deficit de IgA (2%)

Anemia pernicioasă

Sarcoidoza

Complicații neurologice: encefalopatie, atrofie cerebeloasă, neuropatie periferică, epilepsie

Cauze importante ale atrofiei viloase subtotale

Giardioza

Hipogamaglobulinemie

Radiația

boala lui Whipple

Sindromul Zollinger-Ellison mai ușor de efectuat, semicantitativ și mai precis la pacienții cu deficit de IgA. Aceste teste de anticorpi constituie un instrument valoros de screening la pacientii cu diaree, dar nu sunt un substitut pentru biopsia intestinului subtire; de obicei devin negative cu un tratament de succes.

Hematologie și biochimie

O hemoleucogramă completă poate arăta anemie microcitară sau macrocitară din deficit de fier sau folat și caracteristici ale hiposplenismului (celule țintă, sferocite și corpi Howell-Jolly). Testele biochimice pot evidenția concentrații reduse de calciu, magneziu, proteine totale, albumină sau vitamina D.

Alte investigatii

Măsurarea densității osoase trebuie luată în considerare pentru a căuta dovezi de osteoporoză, în special la pacienții în vârstă și la femeile aflate în postmenopauză.

management

Scopul este de a corecta deficiențele existente de fier, acid folic, calciu și/sau vitamina D și de a începe o dietă fără gluten pe tot parcursul vieții. Acest lucru necesită excluderea grâului, secară, orz și inițial ovăz, deși ovăzul poate fi reintrodus în siguranță la majoritatea pacienților după 6-12 luni. Inițial, consilierea alimentară frecventă este

necesar pentru a se asigura că dieta este respectată, deoarece cel mai frecvent motiv pentru eșecul de a se îmbunătăți cu tratamentul dietetic este ingestia accidentală sau nerecunoscută de gluten. Suplimentele de minerale și vitamine sunt, de asemenea, administrate atunci când sunt indicate, dar sunt rareori necesare atunci când se respectă o dietă strictă fără gluten. Broșurile produse de societățile celiace din multe țări, care conțin foi de dietă și rețete pentru utilizarea făinii fără gluten, sunt de mare valoare. Pacienții trebuie monitorizați după inițierea unei diete fără gluten, cu evaluarea simptomelor, a greutății și a stării nutriționale și a sângelui pentru măsurarea tTG sau a anticorpilor anti-endomiziali. Biopsiile repetate ale intestinului subțire nu sunt necesare în mod obișnuit, dar ar trebui luate în considerare la pacienții ale căror simptome nu se ameliorează și la cei la care nivelurile de anticorpi rămân ridicate. Conformitatea dietei trebuie evaluată cu atenție în aceste circumstanțe. Dacă dieta este satisfăcătoare, atunci trebuie căutate alte afecțiuni, cum ar fi insuficiența pancreatică sau colita microscopică, precum și complicațiile bolii celiace, cum ar fi jejunita ulceroasă sau limfomul cu celule T asociat enteropatiei. Rămân un număr mic de pacienți care nu reușesc să răspundă în mod adecvat la o dietă fără gluten, iar aceștia necesită terapie cu corticosteroizi sau medicamente imunosupresoare.

Complicații

A fost raportat un risc de malignitate de două ori mai mare, în special al limfomului cu celule T asociat enteropatiei, al carcinomului intestinului subțire și al carcinomului scuamos al esofagului.

Câțiva pacienți dezvoltă jejuno-ileită ulceroasă. Aceasta se poate prezenta cu febră, durere, obstrucție sau perforație. Acest diagnostic poate fi pus prin studii cu bariu sau enteroscopie, dar pot fi necesare laparotomie și biopsie pe toată grosimea. Tratamentul este dificil. Corticosteroizii sunt utilizați cu succes mixt, iar unii pacienți necesită rezecție chirurgicală și nutriție parenterală. Cursul este adesea progresiv și necruțător.

Osteoporoza și osteomalacia pot apărea la pacienții cu boală celiacă de lungă durată, slab controlată. Aceste complicații sunt mai puțin frecvente la pacienții care aderă strict la o dietă fără gluten.

Dermatita herpetiformă

Aceasta se caracterizează prin recolte de vezicule care mâncărime intens peste coate, genunchi, spate și fese (p. 1294). Imunofluorescența arată depunere granulară sau liniară de IgA la joncțiunea dermo-epidermică. Aproape toți pacienții prezintă atrofie parțială a vilozităților la biopsia duodenală, identică cu cea observată în boala celiacă, chiar dacă de obicei nu prezintă simptome gastrointestinale. În schimb, mai puțin de 10% dintre pacienții celiaci au dovezi de dermatită herpetiformă, deși ambele tulburări sunt asociate cu aceleași grupe de antigene de histocompatibilitate. Erupția cutanată răspunde de obicei la o dietă fără gluten, dar unii pacienți necesită tratament suplimentar cu dapsonă (100-150 mg pe zi).

Sprue tropicală

Sprue tropicală este definită ca malabsorbție cronică, progresivă la un pacient în sau din tropice, asociată cu anomalii ale structurii și funcției intestinale subțiri. Boala apare în principal în Indiile de Vest și în sudul Indiei, Malaezia și Indonezia.

Fiziopatologia

Modelul epidemiologic și epidemiile ocazionale sugerează că poate fi implicat un agent infecțios. Deși nu a fost izolată nicio bacterie, afecțiunea începe adesea după o boală diareică acută. Se observă frecvent creșterea bacteriană a intestinului subțire cu Escherichia coli, Enterobacter și Klebsiella. Modificările seamănă foarte mult cu cele ale bolii celiace.

Caracteristici clinice

Există diaree, distensie abdominală, anorexie, oboseală și scădere în greutate. La vizitatorii zonelor tropicale, apariția diareei severe poate fi bruscă și însoțită de febră. Când tulburarea devine cronică, sunt frecvente caracteristicile anemiei megaloblastice (malabsorbția acidului folic) și alte deficiențe, inclusiv edem de gleznă, glosita și stomatita. Pot apărea remisiuni și recidive. Diagnosticul diferențial la populația indigenă tropicală este o cauză infecțioasă a diareei. Diagnosticul diferențial important la vizitatorii la tropice este giardioza (p. 368).

management

Tetraciclina (250 mg de 4 ori pe zi timp de 28 de zile) este tratamentul de elecție și aduce remisiune sau vindecare pe termen lung. La majoritatea pacienților, dozele farmacologice de acid folic (5 mg pe zi) îmbunătățesc simptomele și morfologia jejunală. În unele cazuri, tratamentul trebuie prelungit înainte de apariția ameliorării, iar ocazional pacienții trebuie să părăsească tropicele.

Creștere excesivă bacteriană a intestinului subțire („sindromul ansei oarbe”)

Duodenul și jejunul normale conțin mai puțin de 104/mL organisme, care sunt de obicei derivate din salivă. Numărul de organisme coliforme nu depășește niciodată 103/mL. În creșterea excesivă bacteriană, pot exista 108-1010 organisme/mL, dintre care majoritatea se găsesc în mod normal doar în colon. Tulburările care afectează mecanismele fiziologice normale de control al proliferării bacteriene în intestin predispun la creșterea excesivă a bacteriilor (caseta 22.51).

22.51 Cauzele creșterii bacteriene a intestinului subțire

Fiziopatologia

Creșterea excesivă bacteriană poate apărea la pacienții cu diverticuli de intestin subțire. O altă cauză este neuropatia autonomă diabetică (p. 831), care reduce motilitatea intestinului subțire și afectează secreția de enterocite. În sclerodermie, supra-creșterea bacteriană apare deoarece straturile circulare și longitudinale ale mușchiului intestinal sunt fibrozate și motilitatea este anormală. În hipogamaglobulinemia idiopatică, supra-creșterea bacteriană are loc deoarece nivelurile de IgA și IgM din ser și secrețiile jejunale sunt reduse. Diareea cronică și malabsorbția apar din cauza creșterii excesive a bacteriilor și a infecțiilor gastrointestinale recurente (în special giardioza, p. 368).

Caracteristici clinice

Pacientul prezintă diaree apoasă și/sau steatoree, cu anemie prin deficit de B12. Acestea apar din cauza deconjugării acizilor biliari, care afectează formarea micelelor și din cauza utilizării bacteriene a vitaminei B12. Pot exista, de asemenea, simptome din cauza intestinală subiacentă.

Investigatii

Diagnosticul anselor oarbe sau al fistulelor poate fi deseori făcut prin continuarea cu bariu sau clisma intestinală subțire. Biopsiile duodenale endoscopice sunt utile în excluderea bolii celiace. Conținutul jejunal pentru examenul bacteriologic poate fi, de asemenea, aspirat la endoscopie, dar analiza de laborator necesită tehnici de cultură anaerobă și aerobă.

Creșterea excesivă bacteriană poate fi, de asemenea, diagnosticată în mod neinvaziv, folosind teste de respirație cu hidrogen. Acest test simplu, neradioactiv implică măsurarea în serie a probelor de respirație pentru hidrogen după ingestia orală a 50 g glucoză sau lactuloză; dacă bacteriile sunt prezente în intestinul subțire, ele metabolizează rapid glucoza, determinând o creștere precoce a hidrogenului expirat, înainte de cea care rezultă în mod normal din metabolismul de către flora colonică. Analiza biochimică poate dezvălui niveluri serice scăzute de vitamina B12, cu niveluri normale sau crescute de acid folic, deoarece bacteriile produc acid folic. Hipogamaglobulinemia poate fi diagnosticată prin măsurarea imunoglobulinelor serice și prin biopsie intestinală, care arată celule plasmatice reduse sau absente și hiperplazie limfoidă nodulară.

Malabsorbție la bătrânețe

Boala celiacă: simptomele precum dispepsia tind să fie vagi; doar 25% prezintă în mod clasic diaree și scădere în greutate. Boala metabolică a oaselor, deficiența de folat sau fier, coagulopatia și limfomul intestinului subțire sunt mai frecvente.

Creșterea bacteriană a intestinului subțire: mai frecventă din cauza gastritei atrofice, care duce la hipo- sau aclorhidrie; prevalența crescută a diverticulozei jejunale; și efectele adverse pe termen lung ale chirurgiei gastrice pentru boala ulceroasă.

management

Cauza care stă la baza creșterii bacteriene a intestinului subțire trebuie abordată, acolo unde este posibil. Tetraciclina (250 mg de 4 ori pe zi timp de 7 zile) este atunci tratamentul de elecție, deși până la 50% dintre pacienți nu răspund în mod adecvat. Metronidazolul (400 mg de 3 ori pe zi) sau ciprofloxacina (250 mg de două ori pe zi) este o alternativă. Unii pacienți necesită până la 4 săptămâni de tratament și, în câțiva, sunt necesare cure continue rotative de antibiotice. Suplimentarea intramusculară cu vitamina B12 poate fi necesară în cazurile cronice. Pacienții cu tulburări de motilitate, precum diabetul și sclerodermia, pot beneficia uneori de medicamente antidiareice (difenoxilat (5 mg de 3 ori pe zi pe cale orală) sau loperamidă (2 mg de 4-6 ori pe zi) pe cale orală). Giardioza trebuie controlată la pacienții cu hipogamaglobulinemie folosind metronidazol sau tinidazol, dar dacă simptomele nu răspund adecvat, pot fi necesare perfuzii cu imunoglobuline.

boala lui Whipple

Această afecțiune rară este caracterizată prin infiltrarea mucoasei intestinale subțiri de către macrofage „spumose”, care colorează pozitiv cu reactiv acid Schiff periodic (PAS). Boala este una multisistemică și aproape orice organ poate fi afectat, uneori cu mult înainte ca implicarea gastrointestinală să devină evidentă (Caseta 22.53).

Fiziopatologia

Boala lui Whipple este cauzată de infecția cu bacilul grampozitiv Tropheryma whipplei, care devine rezident în macrofagele din mucoasa intestinală. Vilozitățile sunt lărgite și aplatizate, conținând macrofage dens împachetate în lamina propria, care împiedică drenajul limfatic și provoacă malabsorbția grăsimilor.

Caracteristici clinice

Bărbații de vârstă mijlocie sunt cel mai frecvent afectați, iar prezentarea depinde de tiparul de implicare a organelor. Febra de grad scăzut este frecventă și majoritatea pacienților prezintă într-o oarecare măsură simptome articulare, adesea ca primă manifestare. Ocazional, pot predomina manifestările neurologice.

Diagnostic

Aceasta se realizează prin caracteristicile biopsiei intestinului subțire, cu caracterizarea bacilului prin reacția în lanț a polimerazei (PCR).

management

Boala Whipple este adesea fatală dacă nu este tratată, dar răspunde bine, cel puțin inițial, la ceftriaxonă intravenoasă (2 g pe zi timp de 2 săptămâni), urmată de co-trimoxazol oral timp de cel puțin 1 an. De obicei, simptomele se rezolvă rapid, iar modificările biopsiei revin la normal în câteva săptămâni. Urmărirea pe termen lung este esențială, deoarece recidiva clinică apare la până la o treime dintre pacienți, adesea în SNC; în acest caz, se repetă aceeași terapie sau este necesar tratamentul cu doxiciclină și hidroxiclorochină.

Rezecția ileală

Malabsorbția poate apărea ca o complicație a rezecției intestinului subțire. Cel mai frecvent scenariu este la pacienții cu boala Crohn care au suferit rezecție ileală, ducând la malabsorbția vitaminei B12 și a sărurilor biliare (Fig. 22.40). Sărurile biliare neabsorbite trec în colon, stimulând secreția de apă și electroliți și provocând diaree. Dacă sinteza hepatică a noilor săruri biliare nu poate ține pasul cu pierderile fecale, apare malabsorbția grăsimilor. O altă consecință este formarea bilei litogenice, care duce la calculi biliari. Se dezvoltă calculi renali, bogati în oxalat. În mod normal, oxalatul din colon este legat și precipitat de calciu. Sărurile biliare neabsorbite leagă de preferință calciul, lăsând oxalatul să fie absorbit, cu dezvoltarea de calculi urinari de oxalat.

Pacienții au diaree apoasă de urgență sau steatoree ușoară. Studiile de contrast și testele de absorbție a B12 și a acizilor biliari (p. 850) sunt investigații utile. Suplimentarea parenterală cu vitamina B12 este necesară. Diareea răspunde de obicei bine la colestiramină, o rășină

care leagă sărurile biliare în lumenul intestinal. Hidroxidul de aluminiu poate fi folosit ca alternativă.

Sindromul intestinului scurt

Sindromul intestinului scurt este definit ca malabsorbție rezultată din rezecția extinsă sau boala intestinală subțire. Sindromul are multe cauze (caseta 22.54), dar, la adulți, de obicei rezultă din intervenții chirurgicale extinse efectuate pentru boala Crohn sau infarctul mezenteric. Indiferent de cauza de bază, sunt observate trei tipuri principale de pacienți:

rezecție jejunală cu ileon și colon intacte

rezecție jejunală și ileală cu colon intact

(jejun-colon)

rezecție jejunală și ileală și colectomie (jejunostomie).

Fiziopatologia

Pacienții care suferă o rezecție jejunală, dar care au ileonul și colonul intacte sunt rar întâlniți și rareori necesită suport nutrițional. Cei care au suferit atât rezecție jejunală cât și ileală au in

22.54 Etiologia sindromului intestinului scurt

22.55 Efectele unui intestin scurt

este comun faptul că au pierdut o cantitate mare de suprafață pentru digestie și absorbție, dar există diferențe importante între pacienții jejuno-colon și jejunostomii (Casa 22.55). Digestia și absorbția sunt în mod normal finalizate în primii 100 cm de jejun, iar hrănirea enterală este de obicei posibilă dacă rămâne această cantitate de intestin subțire. Intestinul subțire proximal reabsoarbe în mod normal majoritatea celor 8 L de lichid pe care îi primește zilnic (vezi Fig. 22.7, p. 843), iar pacienții cu jejunostomie mare prezintă un risc mare de hipovolemie, deshidratare și pierderi de electroliți. Prezența unei părți sau a întregului colon poate îmbunătăți semnificativ aceste pierderi prin reabsorbția crescută a apei. Prezența unei valve ileocecale intacte ameliorează tabloul clinic prin încetinirea tranzitului intestinal subțire și reducerea creșterii bacteriene excesive.

Caracteristici clinice

Pacienții sever afectați prezintă pierderi mari de lichide de jejunostomie sau, dacă colonul este conservat, diaree și steatoree. Deshidratarea și semnele de hipovolemie sunt frecvente, la fel ca și pierderea în greutate, pierderea volumului muscular și malnutriția. Unii pacienți

rămân într-un echilibru de lichide satisfăcător, dar precar până când apare o boală intercurrentă minoră sau tulburări intestinale, când se pot deshidrata rapid.

management

În perioada imediat postoperatorie, trebuie începută nutriția parenterală totală (NPT) și administrată terapie cu IPP pentru a reduce secrețiile gastrice. Hrănirea enterală trebuie introdusă cu precauție după 1-2 săptămâni sub supraveghere atentă și crescută lent după cum este tolerat. Pentru pacienții cu jejunostomie, este probabil să fie necesară soluția salină parenterală dacă rămân mai puțin de 100 cm de jejun. Dacă rămân mai puțin de 75 cm de intestin subțire, este necesar și TPN.

Principiile managementului pe termen lung sunt:

Evaluări nutriționale detaliate la intervale regulate.

Monitorizarea echilibrului fluidelor și electroliților. De obicei, pacienții pot fi învățați cum să facă acest lucru pentru ei înșiși. O cantitate ușor disponibilă de soluție de rehidratare orală este utilă pentru bolile intercurente.

Aport adecvat de calorii și proteine. Grăsimile sunt o sursă bună de energie și trebuie luate conform toleranței. Suplimentele cu trigliceride cu lanț mediu sunt date deoarece sunt mai ușor de absorbit.

Utilizarea nutriției orale/enterale mai degrabă decât parenterală ori de câte ori este posibil.

Înlocuiește vitamina B12, calciu, vitamina D, magneziu, zinc și acid folic.

Loperamidă (2-4 mg de 4 ori pe zi) sau fosfat de codeină (30 mg de 4-6 ori pe zi) pentru diaree.

Octreotida (50-200 pg de 2-3 ori pe zi prin injecție subcutanată) reduce secrețiile gastrointestinale și este utilă la pacienții care nu sunt capabili să mențină un echilibru lichidian pozitiv. În ciuda acestor măsuri, unele necesită TPN la domiciliu pe termen lung pentru supraviețuire și acest lucru este cel mai bine gestionat în centre specializate. Transplantul de intestin subțire este o opțiune, dar respingerea și boala grefă contra gazdă (p. 1017) rămân obstacole semnificative.

Enterita prin radiații și proctocolită

Leziunile intestinale apar la 10-15% dintre pacientii supusi radioterapiei pentru malignitate abdominala sau pelviana. Riscul variază în funcție de doza totală, schema de dozare și utilizarea chimioterapiei concomitente.

Fiziopatologia

Cel mai frecvent sunt implicate rectul, colonul sigmoid și ileonul terminal. Radiațiile provoacă inflamație acută, scurtarea vilozităților, edem și formarea abcesului de criptă.

Acestea se rezolvă de obicei complet, dar unii pacienți dezvoltă o endarterită obliterativă care afectează endoteliul arteriolelor submucoase în decurs de 2-12 luni. Pe termen lung, aceasta poate provoca o reacție fibrotică, ducând la aderențe, ulcerații, stricturi, obstrucție sau fistulă la organele adiacente.

Caracteristici clinice

În faza acută, există greață, vărsături, crampe, dureri abdominale și diaree. Când rectul și colonul sunt implicate, apar mucus rectal, sângerare și tenesmus. Faza cronică se dezvoltă după 5-10 ani la unii pacienți și produce una sau mai multe dintre problemele enumerate în Caseta 22.56.

Investigatii

În faza acută, modificările rectale la sigmoidoscopie seamănă cu proctita ulceroasă (vezi Fig. 22.56, p. 902). Extinderea leziunii poate fi evaluată prin colonoscopie. Urmărirea cu bariu poate fi de valoare diagnostică în evidențierea stricturilor intestinului subțire, ulcere și fistule.

Complicații cronice ale iradierii intestinale

Proctocolită

Sângerare din telangiectazie

Stricturi ale intestinului subțire

Fistule: rectovaginale, colovezicale, enterocolice

Aderențe

Malabsorbție: creșterea bacteriană excesivă, malabsorbția sărurilor biliare (leziuni ileale)

management

Diareea în faza acută trebuie tratată cu codeină fosfat, difenoxilat sau loperamidă. Clismele locale cu corticosteroizi pot ajuta la proctită, iar antibioticele pot fi necesare pentru creșterea excesivă a bacteriilor. Suplimentele nutritive sunt necesare atunci când este prezentă malabsorbție. Colestiramina (4 g ca un singur plic) este utilă pentru malabsorbția sărurilor biliare. Terapia endoscopică de coagulare cu plasmă cu argon poate reduce sângerarea din proctită. Intervenția chirurgicală trebuie evitată, dacă este posibil, deoarece intestinul lezat este dificil de rezecat și anastomozat, dar poate fi necesară pentru obstrucție, perforație sau fistulă.

Abetalipoproteinemie

Această tulburare autozomal recesivă rară este cauzată de deficiența apolipoproteinei B, care duce la eșecul formării chilomicronilor. Conduce la malabsorbția grăsimilor și la deficitul de vitamine liposolubile. Biopsia jejunală evidențiază enterocite dilatate cu trigliceride resintetizate și morfologie viloasă normală. Nivelurile serice ale colesterolului și trigliceridelor sunt scăzute. În acest sindrom apar o serie de alte anomalii, inclusiv acantocitoză, retinită pigmentară și o tulburare neurologică progresivă cu semne cerebeloase și ale coloanei dorsale. Simptomele pot fi îmbunătățite printr-o dietă cu conținut scăzut de grăsimi, suplimentată cu trigliceride cu lanț mediu și vitaminele A, D, E și K.

Tulburări de motilitate

Pseudo-obstrucție intestinală cronică

Motilitatea intestinală subțire este dereglată în condiții care afectează mușchiul neted sau nervii intestinului. Multe cazuri sunt „primare" (idiopatice), în timp ce altele sunt „secundare" unei varietăți de tulburări sau medicamente (caseta 22.57).

Caracteristici clinice

Există episoade recurente de greață, vărsături, disconfort abdominal și distensie, adesea mai agravate după mâncare. Apar constipație și diaree alternativă și pierderea în greutate rezultă din malabsorbție (datorită creșterii excesive bacteriene) și frica de a mânca. Pot exista, de asemenea, simptome de dismotilitate care afectează alte părți ale tractului gastrointestinal, cum ar fi disfagia și, în cazuri primare, caracteristici ale disfuncției vezicii urinare. Unii pacienți dezvoltă dureri abdominale severe din motive care sunt prost înțelese și acest lucru poate fi dificil de gestionat.

Investigatii

Diagnosticul este adesea întârziat și este necesar un indice ridicat de suspiciune. Raze X simple arată bucle întinse ale intestinului și nivelurile fluidelor de aer, dar studiile cu bariu nu demonstrează nicio obstrucție mecanică. Laparotomia este uneori necesară pentru a exclude obstrucția și pentru a obține biopsii cu grosimea completă a intestinului. Examinarea materialului de biopsie folosind tehnici specializate, cum ar fi microscopia electronică și imunohistochimia poate diagnostica numeroasele boli rare ale mușchilor netezi enterici și nervilor care pot provoca acest sindrom.

management

Acest lucru este adesea dificil. Cauzele care stau la baza trebuie abordate și trebuie evitate intervențiile chirurgicale ulterioare. Metoclopramida sau domperidona pot crește motilitatea și se administrează antibiotice pentru creșterea excesivă a bacteriilor. De asemenea, este necesar suportul nutrițional și psihologic.

Tulburări diverse ale intestinului subțire

Enteropatie cu pierdere de proteine

Acest termen este folosit atunci când există o pierdere excesivă de proteine în lumenul intestinal, suficientă pentru a provoca hipoproteinemie. Enteropatia cu pierdere de proteine apare în multe tulburări intestinale, dar este cel mai frecventă în cele în care apare ulcerația (Caseta 22.58). În alte tulburări, pierderea de proteine poate rezulta din permeabilitatea mucoasei crescute sau obstrucția vaselor limfatice intestinale. Pacienții prezintă edem periferic și hipoproteinemie în prezența funcției hepatice normale și fără proteinurie. Diagnosticul poate fi confirmat prin măsurarea clearance-ului fecal al a1-antitripsinei sau al albuminei marcate cu 51Cr după injectarea intravenoasă. Alte investigații ar trebui efectuate pentru a determina cauza de bază. Tratamentul este cel al tulburării de bază, cu suport nutrițional și măsuri de control al edemului periferic.

Primar sau idiopatic

Miopatii sau neuropatii viscerale familiale rare

Aganglionoză congenitală

Secundar

Medicamente (opiacee, antidepresive triciclice, fenotiazine)

Tulburări ale mușchilor netezi (sclerodermie, amiloidoză, miopatii mitocondriale)

Tulburări ale plexului mienteric, de exemplu sindromul paraneoplazic în cancerul pulmonar cu celule mici

Tulburări ale SNC (neuropatie autonomă a bolii Parkinson)

Tulburări endocrine și metabolice (hipotiroidism, feocromocitom, porfirie acută intermitentă)

22.58 Cauzele enteropatiei cu pierderi de proteine

Aceasta poate fi primară, rezultată din uniunea congenitală a limfaticelor, sau secundară obstrucției limfatice cauzate de limfom, filarioză sau pericardită constrictivă. Drenajul afectat al vaselor limfatice intestinale duce la descărcarea limfei bogate în proteine și grăsimi în lumenul gastrointestinal. Afecțiunea se prezintă cu limfedem periferic, revărsări

pleurale sau ascită chilosă și steatoree. Investigațiile relevă hipoalbuminemie, limfocitopenie și concentrații reduse de imunoglobuline serice. Diagnosticul poate fi pus prin tomografie computerizată și prin enteroscopie și biopsie jejunală, care evidențiază o dilatare mare a lacteelor. Tratamentul constă într-o dietă cu conținut scăzut de grăsimi, cu suplimente de trigliceride cu lanț mediu.

Ulcerația intestinului subțire

Ulcerele intestinului subțire sunt mai puțin frecvente și sunt fie idiopatice, fie secundare tulburărilor intestinale subiacente (caseta 22.59). Ulcerele sunt mai frecvente la nivelul ileonului și provoacă sângerare, perforație, formare de stricturi sau obstrucție. Studiile cu bariu și enteroscopia confirmă diagnosticul.

22'59 Cauzele ulcerelor intestinale subțiri

Limfom și carcinom

Infecții, (tuberculoză, tifoidă, Yersinia enterocolitica)

Altele (radiații, vasculite)

Toxicitate intestinală subțire asociată cu AINS

Aceste medicamente provoacă un spectru de leziuni intestinale subțiri, de la eroziuni și ulcere până la rețele mucoase, stricturi și, rar, o afecțiune cunoscută sub numele de „boala diafragmei”, în care fibroza submucoasă intensă are ca rezultat o strictura circumferențială. Afecțiunea se poate prezenta cu durere, obstrucție, sângerare sau anemie și poate imita boala Crohn, carcinomul sau limfomul. Enteroscopia sau endoscopia capsulă poate dezvălui diagnosticul, dar uneori acesta este descoperit doar la laparotomie.

Gastroenterita eozinofilă

Această tulburare de etiologie necunoscută poate afecta orice parte a tractului gastrointestinal; se caracterizează prin infiltrarea eozinofilelor care implică peretele intestinal, în absența infecției parazitare sau a eozinofiliei altor țesuturi. Eozinofilia din sângele periferic este prezentă în 80% din cazuri.

Caracteristici clinice

Există caracteristici ale obstrucției și inflamației, cum ar fi durerea colică, greața și vărsăturile, diareea și pierderea în greutate. Apare enteropatia cu pierdere de proteine și până la 50% dintre pacienți au antecedente de alte tulburări alergice. Afectarea seroasă poate produce ascită eozinofilă.

Investigatii si management

Diagnosticul se pune prin evaluarea histologică a multiplelor biopsii endoscopice, deși ocazional sunt necesare biopsii pe toată grosimea. Alte investigații ar trebui efectuate

pentru a exclude infecția parazitară și alte cauze de eozinofilie. Concentrația serică de IgE este adesea crescută. Manipularile dietetice sunt rareori eficiente, desi dietele de eliminare, in special cele de lapte, pot beneficia cativa pacienti. Simptomele severe sunt tratate cu prednisolon (20-40 mg pe zi) și/sau cromoglicat de sodiu, care stabilizează membranele mastocitelor. Prognosticul este bun la majoritatea pacienților.

diverticul Meckel

Aceasta este cea mai frecventă anomalie congenitală a tractului gastrointestinal și apare la 0,3-3% dintre oameni, dar marea majoritate a persoanelor afectate sunt asimptomatice de-a lungul vieții. Diverticulul rezultă din eșecul închiderii ductului vitelin, cu persistența unui sac cu terminație oarbă care decurge din marginea anti-mezenterică a ileonului; apare de obicei la 100 cm de valva ileocecală și are o lungime de până la 5 cm. Aproximativ 50% contin mucoasa gastrica ectopica; rar, este prezent țesut colonic, pancreatic sau endometrial. Complicațiile apar cel mai frecvent în primii 2 ani de viață, dar sunt observate ocazional la adulții tineri. Sângerarea poate rezulta din ulcerația mucoasei ileale adiacente celulelor parietale ectopice și se prezintă ca melaena recurentă sau sânge alterat per rect. Diagnosticul poate fi pus prin scanarea abdomenului cu ajutorul unui contor gamma în urma unei injecții intravenoase de 99mTc-pertehnat, care este concentrat de celulele parietale ectopice. Alte complicații includ obstrucția intestinală, diverticulita, invaginația și perforația. Intervenția este inutilă dacă nu apar complicații.

Reacții adverse la alimente

Reacțiile adverse alimentare sunt frecvente și se împart în intoleranță alimentară și alergie alimentară, primele fiind mult mai frecvente. În intoleranța alimentară, există o reacție adversă la alimente care nu este mediată imun și rezultă din mecanisme farmacologice (histamină, tiramină sau glutamat monosodic), metabolice (deficit de lactază) sau alte mecanisme (toxine sau contaminanți chimici din alimente).

Intoleranță la lactoză

Laptele uman conține aproximativ 200 mmol/L (68 g/L) de lactoză, care este în mod normal digerată în glucoză și galactoză de către enzima lactază de la marginea periei înainte de absorbție. În majoritatea populațiilor, activitatea lactază enterocitelor scade pe parcursul copilăriei. Enzima este deficitară la până la 90% dintre adulții africani, asiatici și sud-americani, dar doar 5% dintre nord-europenii.

În cazurile de deficit (primar) de lactază determinat genetic, morfologia jejunală este normală. Deficitul „secundar" de lactază apare ca o consecință a unor tulburări care afectează mucoasa jejunală, cum ar fi boala celiacă și gastroenterita virală. Lactoza nehidrolizată intră în colon, unde fermentația bacteriană produce acizi grași volatili cu lanț scurt, hidrogen și dioxid de carbon.

Caracteristici clinice

La majoritatea oamenilor, deficitul de lactază este complet asimptomatic. Cu toate acestea, unii se plâng de dureri colici,

distensie abdominală, flatus crescut, borborigmi și diaree după ingerarea laptelui sau a produselor lactate. Sindromul intestinului iritabil poate fi suspectat, dar diagnosticul corect este sugerat prin îmbunătățirea clinică a sevrajului de lactoză. Testul respirator cu lactoză hidrogen este o investigație de confirmare neinvazivă utilă.

Se recomandă excluderea alimentară a lactozei, deși majoritatea pacienților sunt capabili să tolereze cantități mici de lapte fără simptome. Adăugarea de preparate comerciale de lactază în lapte a fost eficientă în unele studii, dar este costisitoare.

Intoleranță la alte zaharuri

Diareea „osmotică" poate fi cauzată de sorbitol, un carbohidrat inabsorbabil care este folosit ca îndulcitor artificial. Fructoza conținută în sucurile de fructe poate provoca, de asemenea, diaree dacă este consumată în cantități mai mari decât pot fi absorbite.

Alergia alimentară

Alergiile alimentare sunt tulburări mediate imun, cel mai frecvent datorate reacțiilor de hipersensibilitate de tip I cu producere de anticorpi IgE, deși se observă și reacții de hipersensibilitate întârziată de tip IV. Până la 20% din populație se percepe ca suferă de alergii alimentare, dar doar 1-2% dintre adulți și 5-7% dintre copii au alergii alimentare autentice. Cei mai frecventi vinovați sunt alunele, laptele, ouăle, soia și crustaceele.

Manifestările clinice apar imediat la expunere și variază de la anafilaxie banală la anafilaxie care pune viața în pericol sau chiar fatală. Sindromul alergic oral comun rezultă din contactul cu acidul benzoic din anumite sucuri de fructe proaspete, ducând la urticarie și angioedem al buzelor și orofaringelui. Aceasta nu este, totuși, o reacție mediată imun. „Gastroenteropatia alergică" are caracteristici similare cu gastroenterita eozinofilă, în timp ce „anafilaxia gastrointestinală" constă în greață, vărsături, diaree și uneori colaps cardiovascular și respirator. Reacțiile fatale la urme de arahide sunt bine documentate.

Diagnosticul alergiei alimentare este greu de dovedit sau infirmat. Testele cutanate și măsurătorile anticorpilor IgE specifici antigenului din ser au o valoare predictivă limitată. Provocările alimentare dublu-orb controlate cu placebo sunt standardul de aur, dar sunt laborioase și nu sunt ușor disponibile. În multe cazuri, se utilizează suspiciunea clinică și studiile de diete de eliminare.

Tratamentul alergiei alimentare dovedite constă în educarea și conștientizarea detaliată a pacientului, eliminarea strictă a antigenului ofensator și, în unele cazuri, antihistaminice sau cromoglicat de sodiu. Anafilaxia trebuie tratată ca o urgență medicală cu resuscitare, sprijin pentru căile respiratorii și adrenalină intravenoasă (epinefrină). Profesorii și alți îngrijitori ai copiilor afectați ar trebui să fie instruiți pentru a se ocupa de acest lucru. Pacienții trebuie

să poarte o brățară informativă și să fie învățați să poarte și să folosească o seringă de adrenalină preîncărcată.

Infecții ale intestinului subțire

Diareea calatorilor, giardioza si amoebiaza

Vezi paginile 310, 368 și 367.

Tuberculoză abdominală

Mycobacterium tuberculosis este o cauză rară a bolilor abdominale la caucazieni, dar trebuie luată în considerare la persoanele din și din țările în curs de dezvoltare și la pacienții cu SIDA. Infecția intestinală rezultă de obicei din M. tuberculosis uman, care este înghițit după tuse. Mulți pacienți nu prezintă simptome pulmonare și o radiografie toracică normală.

Zona cel mai frecvent afectată este regiunea ileocecală. Prezentarea și constatările radiologice pot fi foarte asemănătoare cu cele ale bolii Crohn. Durerea abdominală poate fi acută sau de câteva luni, dar diareea este mai puțin frecventă în tuberculoză decât în boala Crohn. Febra de grad scăzut este frecventă, dar nu invariabilă. La fel ca boala Crohn, tuberculoza poate afecta orice parte a tractului gastrointestinal, iar boala perianală cu fistulă este recunoscută. Tuberculoza peritoneală poate duce la peritonită cu ascită exudativă, asociată cu dureri abdominale și febră. Apare hepatita granulomatoasă.

Diagnostic

Tuberculoza abdominală determină o VSH crescută; o concentrație crescută a fosfatazei alcaline serice sugerează implicarea hepatică. Confirmarea histologică trebuie căutată prin endoscopie, laparoscopie sau biopsie hepatică. Casearea granuloamelor nu este întotdeauna observată, iar bacteriile rezistente la acizi și alcool sunt adesea puține. Cultura poate fi utilă, dar identificarea organismului poate dura 6 săptămâni, iar diagnosticul este acum posibil pe probe de biopsie folosind tehnici bazate pe PCR.

management

Când prezentarea este foarte sugestivă de tuberculoză abdominală, trebuie începută chimioterapia cu patru medicamente - izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă și etambutol (p. 691) - chiar dacă lipsesc dovezile bacteriologice sau histologice.

Criptosporidioza

Criptosporidioza și alte infecții cu protozoare, inclusiv isosporiaza (Isospora belli) și microsporidioza, sunt tratate la paginile 369 și 399.

Tumori ale intestinului subțire

Intestinul subțire este rar afectat de neoplazie și mai puțin de 5% din toate tumorile gastrointestinale apar în acest loc.

Tumori benigne

Cele mai frecvente sunt adenoamele, GIST, lipoamele și hamartoamele. Adenoamele se găsesc cel mai adesea în regiunea periampulară și sunt de obicei asimptomatice, deși pot apărea sângerări oculte sau obstrucție datorată invaginației. Transformarea în adenocarcinom este rară. Adenoamele multiple sunt frecvente în duodenul pacienților cu polipoză adenomatoasă familială (FAP), care merită supraveghere endoscopică regulată. În sindromul Peutz-Jeghers apar polipi hamartomatoși fără potențial malign aproape (p. 912).

Tumori maligne

Adenocarcinoame

Adenocarcinoamele apar cu frecventa crescuta la pacientii cu FAP, boala celiaca si sindrom Peutz-Jeghers. Prezentarea nespecifică și raritatea acestor leziuni duc adesea la întârzierea diagnosticului. Examenul de urmărire cu bariu sau studiile cu clisma intestinului subțire demonstrează majoritatea leziunilor de acest tip. Enteroscopia, endoscopia capsulă, angiografia mezenterică și CT joacă, de asemenea, un rol în investigație. Tratamentul este prin rezecție chirurgicală.

Tumori neuro-endocrine

Cunoscute și sub denumirea de tumori carcinoide, acestea sunt derivate din celule enterocromafine și sunt cele mai frecvente în apendice. Răspândirea localizată și potențialul de metastază la ficat cresc cu leziuni primare de peste 2 cm în diametru. Ele apar și în rect și în apendice; cele din apendice sunt de obicei benigne. În general, aceste tumori sunt mai puțin agresive decât carcinoamele și creșterea lor este de obicei lentă.

Simptomele depind de localizarea tumorii și dacă aceasta produce sau nu hormoni sau peptide vasoactive. Termenul „sindrom carcinoid" se referă la simptomele sistemice care apar atunci când produșii secretori ai celulelor enterocromafine neoplazice ajung în circulația sistemică (Caseta 22.60). Când sunt produse de tumora primară, acestea sunt de obicei metabolizate în ficat și nu ajung în circulația sistemică. Prin urmare, sindromul este observat numai cu metastaze hepatice.

management

Tratamentul este rezecția chirurgicală. Tratamentul sindromului carcinoid este paliativ deoarece metastazele hepatice au apărut deja, deși supraviețuirea prelungită este frecventă. Îndepărtarea chirurgicală a tumorii primare și a metastazelor hepatice poate fi de valoare, deoarece reducerea masei tumorale (chirurgie citoreductivă) îmbunătățește simptomele.

Embolizarea arterei hepatice este o altă opțiune, deoarece poate întârzia creșterea depozitelor hepatice. Octreotida (200 pg de 3 ori pe zi prin injecție subcutanată) poate fi

^1 22.60 Caracteristicile clinice ale tumorilor neuro-endocrine*

Obstrucția intestinului subțire din cauza masei tumorale

Ischemie intestinală (datorită infiltrației mezenterice sau vasospasmului)

Metastaze hepatice care provoacă durere, hepatomegalie și icter

Înroșirea și respirația șuierătoare

Diaree

Afectarea cardiacă (insuficiență tricuspidiană, stenoză pulmonară, plăci endocardice ventriculare drepte) care duce la insuficiență cardiacă

Telangiectazii faciale

Diagnosticul se face prin detectarea nivelurilor în exces ale metabolitului 5-HT, 5-HIAA, într-o colectare de urină de 24 de ore și prin niveluri crescute de cromogranină A serice, utilizate pentru a reduce eliberarea de 5-HT, bradikinină și hormoni peptidici de către tumoră. Chimioterapia citotoxică cu streptozotocină și 5-fluorouracil are beneficii limitate și este rezervată ca terapie de linia a doua după ce alte terapii au eșuat.

Limfom

Limfomul non-Hodgkin (p. 1043) poate implica tractul gastrointestinal ca parte a unei boli mai generalizate sau poate apărea rar în intestin, intestinul subțire fiind cel mai frecvent afectat. Limfoamele apar cu o frecvență crescută la pacienții cu boală celiacă, HIV-SIDA și alte stări de imunodeficiență. Majoritatea sunt de origine celulelor B, deși limfomul asociat cu boala celiacă este derivat din celulele T (limfomul cu celule T asociat cu enteropatie).

Durerea abdominală colicioasă, obstrucția și pierderea în greutate sunt caracteristicile de prezentare, iar perforația este de asemenea observată ocazional. Malabsorbția este o caracteristică a implicării intestinale difuze, iar hepatosplenomegalia este rară.

Diagnosticul se pune prin biopsie de intestin subțire, studii radiologice de contrast și CT. Investigațiile de stadializare ar trebui efectuate ca și pentru limfoamele care apar în altă parte (p. 1042). Rezecția chirurgicală, acolo unde este posibil, este tratamentul de elecție, radioterapie și chimioterapie combinată fiind rezervate celor cu boală avansată. Prognosticul depinde în mare măsură de stadiul diagnosticului, tipul de celule, vârsta pacientului și prezența simptomelor „B” (febră, scădere în greutate, transpirații nocturne).

Boală imunoproliferativă a intestinului subțire

Boala imunoproliferativă a intestinului subțire (IPSID), cunoscută și sub denumirea de boală a lanțului greu alfa, este o afecțiune rară care apare în principal în țările mediteraneene, Orientul Mijlociu, India, Pakistan și America de Nord. Este o variantă a limfomului cu celule B de tip MALT și adesea asociată cu infecția cu Campylobacter jejuni. Afecțiunea variază ca severitate, de la relativ benign la sincer malign.

Mucoasa intestinală subțire este afectată difuz, mai ales proximal, de un infiltrat limfoplasmocitar dens. Ganglionii limfatici mezenterici mariti sunt de asemenea frecventi. Majoritatea pacienților sunt adulți tineri, care prezintă malabsorbție, anorexie și febră. Electroforeza serică confirmă prezența lanțurilor grele alfa (din porțiunea Fc a IgA). Remisiile prelungite pot fi obținute cu terapia cu antibiotice pe termen lung, dar chimioterapia este necesară pentru cei care nu răspund sau care au o boală agresivă.

BOLI ALE PANCREASULUI

Pancreatită acută

Pancreatita acută reprezintă 3% din toate cazurile de durere abdominală internate în spital. Afectează 2-28 la 100 000 de locuitori și este în creștere ca incidență. Este o afecțiune potențial gravă cu o mortalitate globală de 10%. Aproximativ 80% din toate cazurile sunt ușoare și au un rezultat favorabil. Aproximativ 98% dintre decesele cauzate de pancreatită apar la 20% dintre pacienții cu boală severă și aproximativ o treime dintre acestea survin în prima săptămână, de obicei din cauza insuficienței multi-organe. După acest timp, majoritatea deceselor rezultă din sepsis, mai ales că

Vârsta > 55 de ani

PO2 < 8 kPa (60 mmHg)

Numărul de globule albe (WBC) > 15 x 109/L

Albumină < 32 g/L (3,2 g/dL)

Calciu seric < 2 mmol/L (8 mg/dL) (corectat)

Glucoză > 10 mmol/L (180 mg/dL)

Uree > 16 mmol/L (45 mg/dL) (după rehidratare)

Alanina aminotransferaza (ALT) > 200 U/L

Lactat dehidrogenază (LDH) > 600 U/L

„Severitatea și prognosticul se înrăutățesc pe măsură ce numărul acestor factori crește. Mai mult de trei implică o boală gravă.

22.62 Caracteristici care prezic pancreatita severă

Evaluare inițială

Impresie clinică de severitate

Indicele de masă corporală > 30

Revărsat pleural pe radiografie toracică

scor APACHE II > 8

24 de ore de la admitere

Impresie clinică de severitate

scor APACHE II > 8

Scorul Glasgow > 3

Insuficiență de organ persistentă, mai ales dacă este multiplă

CRP > 150 mg/L

48 de ore de la admitere

Impresie clinică de severitate

Scorul Glasgow > 3

CRP > 150 mg/L

Insuficiență de organ persistentă timp de 48 de ore

Insuficiență de organ multiplă sau progresivă

(CRP = proteina C reactivă)

complicând necroza infectată. La internare, este posibil să se prezică pacienții cu risc de apariție a acestor complicații (Caseta 22.61). Pacienții despre care se preconizează că vor avea pancreatită severă (caseta 22.62) și cei cu necroză sau alte complicații trebuie tratați într-un centru de specialitate cu o unitate de terapie intensivă și specialiști hepatobiliari multidisciplinari.

Fiziopatologia

Pancreatita acută apare ca o consecință a activării premature a tripsinogenului intracelular, eliberând proteaze care digeră pancreasul și țesutul înconjurător. Declanșatorii pentru aceasta sunt mulți, inclusiv alcoolul, calculii biliari și obstrucția ductului pancreatic (Fig. 22.41). Există activarea simultană a factorului nuclear kappa B (NFkB), ducând la disfuncție mitocondrială, autofagie și un răspuns inflamator viguros. Pancreasul normal are doar o capsulă slab dezvoltată, iar structurile adiacente, inclusiv ductul biliar comun, duodenul,

vena splenică și colonul transvers, sunt de obicei implicate în procesul inflamator. Severitatea pancreatitei acute depinde de echilibrul dintre activitatea enzimelor proteolitice eliberate și factorii antiproteolitici. Acestea din urmă cuprind o proteină intracelulară inhibitoare a tripsinei pancreatice și circulante

Cauzele pancreatitei acute

Frecvente (90% din cazuri)

Litiază biliară • Idiopatică

Alcool • Post-ERCP

Rar

Post-chirurgical (bypass abdominal, cardiopulmonar)

traume

Medicamente (azatioprină/mercaptopurină, diuretice tiazidice, valproat de sodiu)

Metabolice (hipercalcemie, hipertrigliceridemie)

Pancreas divisum (pag. 894)

Disfuncția sfincterului lui Oddi

Infecție (oreion, virus Coxsackie)

Ereditar

Insuficiență renală

Transplant de organe (rinichi, ficat)

Hipotermie severă

Expunerea petrochimică

P2-macroglobulină, ^-antitripsină și inhibitori ai Cl-esterazei. Cauzele pancreatitei acute sunt enumerate în Caseta 22.63. Pancreatita acută este adesea autolimitată, dar la unii pacienți cu boală severă apar complicații locale, cum ar fi necroza, pseudochistul sau abcesul, precum și complicații sistemice care duc la insuficiență multi-organică.

Caracteristici clinice

Prezentarea tipică este cu dureri abdominale superioare severe, constante, de intensitate crescândă în 15-60 de minute, care iradiază spre spate. Greața și vărsăturile sunt frecvente. Există sensibilitate epigastrică marcată, dar în stadiile incipiente (și spre deosebire de un ulcer peptic perforat), pază și rebound

22.64 Complicațiile pancreatitei acute

sensibilitatea sunt absente deoarece inflamația este în principal retroperitoneală. Zgomotele intestinale devin liniștite sau absente pe măsură ce se dezvoltă ileusul paralitic. În cazurile severe, pacientul devine hipoxic și dezvoltă șoc hipovolemic cu oligurie. Decolorarea flancurilor (semnul Grey Turner) sau a regiunii periumbilicale (semnul Cullen) este o caracteristică a pancreatitei severe cu hemoragie. Diagnosticul diferențial include un viscus perforat, colecistită acută și infarct miocardic. Pot apărea diverse complicații, acestea fiind enumerate în Caseta 22.64.

O colecție de lichid și resturi se poate dezvolta în sacul mic, în urma rupturii inflamatorii a canalului pancreatic; aceasta este cunoscută ca o colecție de lichid pancreatic. Este inițial conținut într-un perete slab definit, fragil de țesut de granulație, care se maturizează pe o perioadă de 6 săptămâni pentru a forma o capsulă fibroasă (Fig. 22.42). Astfel de „pseudochisturi" sunt frecvente și de obicei asimptomatice, rezolvându-se pe măsură ce pancreatita se reface.

Fig. 22.42 CT care arată pseudochist pancreatic mare (C) comprimând stomacul (S). Pancreasul este atrofic și calcificat (săgeți).

Pseudochisturile mai mari de 6 cm în diametru dispar rareori spontan și pot provoca dureri abdominale constante și pot comprima sau eroda structurile din jur, inclusiv vasele de sânge, pentru a forma pseudoanevrisme. Pseudochisturile mari pot fi detectate clinic ca o masă abdominală palpabilă.

Ascita pancreatică apare atunci când lichidul se scurge dintr-un canal pancreatic perturbat în cavitatea peritoneală. Scurgerea în cavitatea toracică poate duce la un revărsat pleural sau o fistulă pleuro-pancreatică.

Investigatii

Diagnosticul se bazează pe concentrații serice crescute de amilază sau lipază și pe dovezi ecografice sau CT de umflare a pancreasului. Ar trebui efectuate radiografii simple pentru a exclude alte diagnostice, cum ar fi perforația sau obstrucția, și pentru a identifica complicațiile pulmonare. Amilaza este excretată eficient de rinichi, iar concentrațiile pot fi revenit la normal dacă sunt măsurate la 24-48 de ore după debutul pancreatitei. O concentrație crescută persistentă a amilazei serice sugerează formarea de pseudochisturi. Concentrațiile de amilază peritoneală sunt masiv crescute în ascita pancreatică. Concentrațiile serice de amilază sunt, de asemenea, crescute (dar mai puțin) în ischemia intestinală, ulcerul peptic perforat și chistul ovarian rupt, în timp ce izoenzima salivară a amilazei este crescută în parotită. Dacă sunt disponibile, măsurătorile lipazei serice sunt de preferat în locul amilazei, deoarece au o precizie mai mare de diagnosticare pentru pancreatita acută.

Scanarea cu ultrasunete poate confirma diagnosticul, deși în stadiile anterioare glanda poate să nu fie foarte umflată. Ecografia este, de asemenea, utilă deoarece poate evidenția calculi biliari, obstrucție biliară sau formarea de pseudochisturi.

CT pancreatic cu substanță de contrast la 6-10 zile după internare poate fi utilă în evaluarea viabilității pancreasului dacă este prezentă insuficiență de organ persistentă, sepsis sau deteriorare clinică, deoarece aceste caracteristici pot indica că a apărut necroză pancreatică. Pancreatita necrozantă este asociată cu scăderea intensificării pancreatice pe CT, după injectarea intravenoasă de substanță de contrast. Prezența gazului în materialul necrotic (Fig. 22.43) sugerează infecția și formarea iminentă a abcesului, caz în care trebuie efectuată aspirația percutanată a materialului pentru cultura bacteriană și

Fig. 22.43 Necroza pancreatică. Lipsa intensificării vasculare a pancreasului în timpul CT cu substanță de contrast indică necroză (săgeată).

Prezența gazului sugerează că a avut loc infecția.

antibiotice adecvate prescrise. Implicarea colonului, a vaselor de sânge și a altor structuri adiacente de către procesul inflamator este cel mai bine observată prin CT.

Anumite investigații stratifică severitatea pancreatitei acute și au o valoare prognostică importantă la momentul prezentării (vezi Casetele 22.61 și 22.62). În plus, evaluarea în serie a proteinei C reactive (CRP) este un indicator util al progresului. Un CRP maxim > 210

mg/L în primele 4 zile prezice pancreatita acută severă cu o acuratețe de 80%. Este de remarcat faptul că concentrația serică de amilază nu are valoare de prognostic.

management

Managementul cuprinde mai multe etape conexe:

stabilirea diagnosticului și severității bolii

resuscitare precoce, în funcție de faptul că boala este ușoară sau severă

depistarea și tratarea complicațiilor

tratarea cauzei de bază.

Pentru tratarea durerii trebuie administrate analgezice opiacee, iar hipovolemia trebuie corectată utilizând soluție salină normală sau alți cristaloizi. Toate cazurile severe ar trebui gestionate într-o unitate de terapie intensivă sau cu dependență ridicată. Trebuie stabilite o linie venoasă centrală și un cateter urinar pentru a monitoriza pacienţii cu şoc. Pacienţii cu hipoxie trebuie administrat oxigen, iar cei care dezvoltă sindrom de răspuns inflamator sistemic (SIRS) pot necesita suport ventilator. Hiperglicemia trebuie corectată cu insulină, dar de obicei nu este necesară corectarea hipocalcemiei prin injectare intravenoasă de calciu, cu excepția cazului în care apare tetanie.

Aspirația nazogastrică este necesară numai dacă este prezent ileusul paralitic. Hrănirea enterală, dacă este tolerată, trebuie începută într-un stadiu incipient la pacienții cu pancreatită severă, deoarece aceștia se află într-o stare grav catabolică și au nevoie de suport nutrițional (Caseta 22.65). Alimentația enterală scade endotoxemia și, prin urmare, poate reduce complicațiile sistemice. Hranirea nazogastrica este la fel de eficienta ca si calea nazo-jejunala. De asemenea, se recomandă profilaxia tromboembolismului cu heparină subcutanată cu greutate moleculară mică. Utilizarea antibioticelor intravenoase profilactice, cu spectru larg, cum ar fi imipenem sau cefuroxima, pentru a preveni infectarea necrozei pancreatice este de beneficiu nedovedit, dar acestea sunt adesea administrate empiric.

EBM 22,65 Suport nutrițional enteral versus total parenteral (TPN) în pancreatita acută

„Nutriția enterală a redus semnificativ mortalitatea, insuficiența multiplă de organe, infecțiile sistemice și nevoia de intervenții operatorii, în comparație cu TPN. Nutriția enterală ar trebui considerată standardul de îngrijire pentru pacienții cu pancreatită acută care necesită suport nutrițional.

• Al-Omran M, et al. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2010, numărul 1. Art. nu. CD002837.

Pentru mai multe informații: www.cochrane.org/cochrane-reviews

Pacienții care prezintă colangită sau icter în asociere cu pancreatită acută severă trebuie supuși de urgență CPRE pentru a diagnostica și trata coledocolitiaza. În cazurile mai puțin severe de pancreatită biliară, imagistica biliară (folosind MRCP sau EUS) poate fi efectuată după ce faza acută s-a rezolvat. Dacă testele funcției hepatice revin la normal și ultrasunetele nu au demonstrat un arbore biliar dilatat, colecistectomia laparoscopică cu o colangiografie pe masă este adecvată, deoarece probabil că au dispărut orice calcul comun al căilor biliare. Atunci când colangiografia operatorie detectează calculi reziduali în ductul biliar comun, aceștia trebuie îndepărtați prin explorarea laparoscopică a ductului sau prin CPRE postoperatorie. Colecistectomia trebuie efectuată în decurs de 2 săptămâni de la rezolvarea pancreatitei - și de preferință în timpul aceleiași internari - pentru a preveni alte atacuri de pancreatită potențial letale. Pacienții cu pancreatită necrozantă sau abces pancreatic necesită necrosectomie pancreatică retroperitoneală (MIRP) endoscopică sau minim invazivă pentru a debrida toate cavitățile materialului necrotic. Pseudochisturile pancreatice pot fi tratate prin drenaj în stomac, duoden sau jejun. Aceasta se realizeaza de obicei dupa un interval de cel putin 6 saptamani, odata ce o pseudocapsula s-a maturizat, prin cistogastrostomie chirurgicala sau endoscopica.

Pancreatită cronică

Pancreatita cronică este o boală inflamatorie cronică caracterizată prin fibroză și distrugerea țesutului pancreatic exocrin. Diabetul zaharat apare în cazuri avansate deoarece sunt implicate insulele Langerhans.

Fiziopatologia

Aproximativ 80% din cazurile din țările occidentale sunt cauzate de abuzul de alcool. În sudul Indiei, pancreatita cronică calcificată severă apare la nealcoolici, posibil ca urmare a malnutriției și a consumului de manioc. Alte cauze sunt enumerate în Caseta 22.66. Fiziopatologia pancreatitei cronice este prezentată în Figura 22.44.

Caracteristici clinice

Pancreatita cronică afectează predominant bărbații alcoolici de vârstă mijlocie. Aproape toate sunt prezente cu dureri abdominale. În 50%, aceasta apare ca episoade de „pancreatită acută”, deși fiecare atac are ca rezultat un grad de afectare permanentă a pancreasului. Durerea cronică necruțătoare, lent progresivă, fără exacerbări acute, afectează 35% dintre pacienți, în timp ce restul nu au durere, dar prezintă diaree. Durerea se datorează unei combinații de presiune crescută în canalele pancreatice și

Etiologie

Alcool Idiopatic Genetic Autoimun Obstructiv Fumatul

Mecanisme

Stresul oxidativ

Toxic- metabolic

Necrozăfibroză

AP recurent

Obstrucția conductelor

TH

T reg

Ductilul

Curs clinic

Normal

AP

AP recurent

Pancreatită cronică

Fig. 22.44 Fiziopatologia pancreatitei cronice.

Alcoolul și alți factori de risc pot declanșa pancreatita acută (PA) prin mecanisme multiple. Primul episod (sau „santinela”) de pancreatită acută inițiază un răspuns inflamator care implică celulele T-helper. Expunerea continuă la alcool provoacă inflamație suplimentară, dar aceasta este modificată de celulele T reglatoare cu fibroză ulterioară, prin activarea celulelor stelate pancreatice. Urmează un ciclu de inflamație și fibroză, cu dezvoltarea pancreatitei cronice. Alcoolul este cel mai relevant factor de risc, deoarece este implicat în mai multe etape.

22.66 Cauzele pancreatitei cronice*

Toxic-metabolic

Alcool • Hipercalcemie

Tutun • Insuficienţă renală cronică

Idiopat

Tropicale • Tipuri cu debut precoce/târziu

Genetic

Pancreatită ereditară • Mutația SPINK-1

(tripsinogen cationic • Fibroza chistică

mutaţie)

Autoimună

Izolat sau ca parte a problemei cu mai multe organe

Pancreatită acută recurentă și severă

Acut recurent • Post-necrotic

pancreatită

Obstructiv

Adenocarcinom ductal • Pancreas divisum

Papilară intraductală • Stenoza sfincterului Oddi

neoplazie mucinoasă

* Acestea pot fi memorate prin mnemonicul „TIGARO". Calculii biliari nu provoacă pancreatită cronică, dar pot fi observați ca o constatare incidentală.

implicarea directă a nervilor peripancreatici de către procesul inflamator. Durerea poate fi atenuată prin aplecarea în față sau prin consumul de alcool. Aproximativ o cincime dintre pacienţi consumă în mod cronic analgezice opiacee. Pierderea în greutate este frecventă și rezultă dintr-o combinație de anorexie, evitarea alimentelor din cauza durerii

postprandiale, malabsorbție și/sau diabet. Steatoreea apare atunci când mai mult de 90% din țesutul exocrin a fost distrus; malabsorbția proteinelor se dezvoltă doar în cazurile cele mai avansate. Per total, 30% dintre pacienți sunt diabetici, dar această cifră se ridică la 70% la cei cu pancreatită cronică calcificată. Examenul fizic evidențiază un pacient subțire, malnutrit, cu sensibilitate epigastrică. Pigmentarea pielii de pe abdomen și spate este frecventă

Complicațiile pancreatitei cronice

Pseudochisturi și ascita pancreatică, care apar atât în pancreatita acută, cât și în cea cronică

Icter obstructiv datorat stricturii benigne a căii biliare comune pe măsură ce trece prin pancreasul bolnav

Stenoza duodenală

Tromboza venă portală sau splenica duce la hipertensiune portală segmentară și varice gastrice

Ulcer peptic

Investigații în pancreatita cronică

Teste pentru stabilirea diagnosticului

Ultrasunete

CT (poate arăta atrofie, calcificare sau dilatare ductală)

Radiografia abdominală (poate arăta calcificare)

MRCP • Ecografia endoscopică

Teste ale funcției pancreatice

Colectarea sucului pancreatic pur după injectarea secretinei

(standard de aur, dar invaziv și rar folosit)

Testul pancreolauril (vezi Caseta 22.12, p. 851)

Elastază pancreatică fecală

Teste de anatomie înainte de operație

MRCP

și rezultă din utilizarea cronică a sticlei cu apă fierbinte (eritem ab igne). Mulți pacienți au caracteristici ale altor boli legate de alcool și fumat. Complicațiile sunt enumerate în Caseta 22.67.

Investigatii

Investigațiile (caseta 22.68 și fig. 22.45) sunt efectuate pentru:

pune un diagnostic de pancreatită cronică

definește funcția pancreatică

să demonstreze anomalii anatomice înainte de intervenția chirurgicală.

management

Abuzul de alcool

Evitarea alcoolului este crucială în stoparea progresiei bolii și reducerea durerii.

Ameliorarea durerii

O serie de medicamente analgezice, în special AINS, sunt valoroase, dar natura severă și neîncetată a durerii duce adesea la consumul de opiacee cu risc de dependență. Suplimentele orale cu enzime pancreatice suprimă secreția pancreatică, iar utilizarea lor regulată reduce consumul de analgezice la unii pacienți. Pacienții care se abțin de la alcool și care au durere cronică severă, care este rezistentă la măsurile conservatoare, trebuie luați în considerare pentru terapia pancreatică chirurgicală sau endoscopică (Caseta 22.69). Neuroliza plexului celiac produce uneori ameliorarea durerii de lungă durată, deși recidiva apare în majoritatea cazurilor. La unii pacienți, MRCP nu prezintă o anomalie corectabilă chirurgical sau endoscopic și, la acești pacienți, singura abordare chirurgicală este pancreatectomia totală. Din păcate, chiar și după această operație, unii pacienți continuă să experimenteze dureri. Mai mult, procedura provoacă diabet, care poate fi greu de controlat, cu un risc mare de hipoglicemie (deoarece atât eliberarea de insulină, cât și de glucagon sunt absente), și morbiditate și mortalitate semnificativă.

Dilatarea sau stentarea stricturilor ductului pancreatic

Îndepărtarea calculilor (litotripsie mecanică sau cu unde de șoc)

Drenajul pseudochisturilor

Metode chirurgicale

Rezecție parțială a pancreasului, păstrând duodenul

Pancreatico-jejunostomie

malabsorbție

Aceasta este tratată prin restricție alimentară de grăsimi (cu terapie suplimentară cu trigliceride cu lanț mediu la pacienții malnutriți) și suplimente orale cu enzime pancreatice. Se adaugă un PPI pentru a optimiza pH-ul duodenal pentru activitatea enzimelor pancreatice.

Managementul complicațiilor

Terapia chirurgicală sau endoscopică poate fi necesară pentru gestionarea pseudochisturilor, ascitei pancreatice, a căii biliare comune sau stricturii duodenale și a consecințelor hipertensiunii portale. Mulți pacienți cu pancreatită cronică necesită, de asemenea, tratament pentru alte boli legate de alcool și fumat și pentru consecințele auto-neglijării și malnutriției.

Pancreatită autoimună

Pancreatita autoimună (AIP) este o formă de pancreatită cronică care poate imita cancerul, dar care răspunde la corticosteroizi. Se caracterizează prin dureri abdominale, scădere în greutate sau icter obstructiv, fără crize acute de pancreatită. Testele de sânge relevă creșterea IgG sau IgG4 serice și prezența altor autoanticorpi. Imagistica arată un pancreas mărit difuz, îngustarea ductului pancreatic și stricturarea ductului biliar inferior. AIP poate apărea singur sau cu alte tulburări autoimune, cum ar fi sindromul Sjogren, colangita sclerozantă primară (PSC) sau boala inflamatorie intestinală. Răspunsul la steroizi este de obicei excelent, dar unii pacienți necesită azatioprină.

Anomalii congenitale care afectează pancreasul

Pancreas divizum

Acest lucru se datorează eșecului conductelor dorsale și ventrale primitive de a fuziona în timpul dezvoltării embrionare a pancreasului. Ca o consecință, cea mai mare parte a drenajului pancreatic are loc prin ampula accesorie mai mică, mai degrabă decât prin ampula majoră. Afecțiunea apare la 7-10% din populația normală și este de obicei asimptomatică, dar unii pacienți dezvoltă pancreatită acută, pancreatită cronică sau dureri abdominale atipice.

Pancreasul inelar

În această anomalie congenitală, pancreasul înconjoară a doua/a treia parte a duodenului, ceea ce duce la obstrucția ieșirii gastrice. Pancreasul inelar este asociat cu malrotația intestinului, atrezii și anomalii cardiace.

Fibroza chistica

Această boală este analizată în detaliu la pagina 680. Manifestările gastrointestinale majore sunt insuficiența pancreatică și ileusul meconial. De asemenea, pot apărea ulcer peptic și boală hepatobiliară. În fibroza chistică, secrețiile pancreatice sunt bogate în proteine și mucus. Sucul vâscos rezultat formează dopuri care obstrucționează ductulele pancreatice, ducând la distrugerea progresivă a celulelor acinare. Steatoreea este universală, iar scaunele voluminoase cu volum mare predispun la prolaps rectal. Malnutriția este agravată de cerințele metabolice ale insuficienței respiratorii și de diabet, care se dezvoltă la 40% dintre pacienți până la adolescență.

Majoritatea pacienților supraviețuiesc acum până la vârsta adultă, iar transplantul de inimă/plămân poate prelungi și mai mult viața. Tratamentul optim depinde de o abordare asiduă în echipă a complicațiilor respiratorii, nutriționale și hepatobiliare. Consilierea și supravegherea nutrițională sunt importante pentru a asigura aportul de alimente bogate în energie, oferind 120-150% din aportul recomandat subiecților normali. Grăsimile sunt o sursă importantă de calorii și, în ciuda prezenței steatoreei, aportul de grăsimi nu trebuie limitat. Sunt necesare și vitamine solubile în grăsimi suplimentare. Sunt necesare enzime pancreatice orale în doze mari, în doze suficiente pentru a controla steatorea și frecvența scaunului. Un PPI ajută la digestia grăsimilor prin producerea unui pH duodenal optim. Pacienții diabetici necesită, de obicei, injecții cu insulină, mai degrabă decât agenți hipoglicemici orali.

ileus meconiu

Dopurile bogate în mucus din conținutul intestinal pot obstrucționa intestinul subțire sau gros. Ileusul meconiu se tratează cu agentul mucolitic N-acetilcisteină, administrat pe cale orală, prin clisma Gastrografin sau prin lavaj intestinal folosind polietilenglicol. În cazurile rezistente de ileus meconial, poate fi necesară rezecția chirurgicală.

Tumori ale pancreasului

Carcinomul pancreatic afectează 10-15 la 100 000 în populațiile occidentale, crescând la 100 la 100 000 la cei peste 70 de ani. Bărbații sunt afectați de două ori mai des decât femeile. Boala este asociată cu creșterea în vârstă, fumat și pancreatită cronică. Între 5 și 10% dintre pacienți au o predispoziție genetică (pancreatită ereditară, MEN, cancer de colon ereditar non-polipoz (HNPCC) și sindromul de melanom multiplu al aluniței familiale atipice (FAMMM). Supraviețuirea globală este de doar 3-5%, cu supraviețuire mediană de 6-10 luni pentru cei cu boală local avansată și 3-5 luni prezente.

Fiziopatologia

Aproximativ 90% dintre neoplasmele pancreatice sunt adenocarcinoame care apar din canalele pancreatice. Aceste tumori implică structuri locale și metastazează la ganglionii limfatici regionali într-un stadiu incipient. Majoritatea pacienților au boala avansată în momentul prezentării.

Caracteristici clinice

Mulți pacienți sunt asimptomatici până la un stadiu avansat, când prezintă dureri abdominale centrale, scădere în greutate și icter obstructiv (Fig. 22.46). Durerea rezultă din invazia plexului celiac și este

Boli ale pancreasului caracteristic neîncetat și roade. Adesea iradiază din partea superioară a abdomenului până în spate și poate fi ușor atenuată prin aplecarea înainte. Aproape toţi pacienții pierd în greutate și mulți sunt cahectici. Aproximativ 60% dintre tumori apar din capul pancreasului, iar implicarea căii biliare comune duce la dezvoltarea icterului obstructiv, adesea cu prurit sever. Câțiva pacienți prezintă diaree, vărsături din obstrucție duodenală, diabet zaharat, tromboză venoasă recurentă, pancreatită acută sau depresie. Examenul fizic dezvăluie dovezi clare de pierdere în greutate. O masă abdominală datorată tumorii în sine, o vezică biliară palpabilă sau metastaze hepatice sunt frecvent întâlnite. O vezică biliară palpabilă la un pacient cu icter este de obicei consecința obstrucției biliare distale de către un cancer pancreatic (semnul Courvoisier).

Investigatii

Diagnosticul se pune de obicei prin ecografie și CT cu contrast (Fig. 22.47). Diagnosticul la pacienții fără icter este adesea întârziat deoarece simptomele prezente sunt relativ nespecifice. Pacienții apți cu tumori mici localizate trebuie să fie supuși stadializării pentru a defini operabilitatea. EUS sau laparoscopia cu ecografie laparoscopică va defini dimensiunea tumorii, implicarea vaselor de sânge și răspândirea metastatică. La pacienții nepotriviți pentru intervenție chirurgicală din cauza bolii avansate, a fragilității sau a comorbidității, poate fi utilizată citologia sau biopsia ghidată de EUS sau CT pentru a confirma diagnosticul. MRCP și ERCP sunt metode sensibile de diagnosticare a cancerului pancreatic și sunt valoroase atunci când diagnosticul este pus la îndoială, deși diferențierea dintre cancer și pancreatita cronică localizată poate fi dificilă. Rolul principal al ERCP este de a introduce un stent în canalul biliar comun pentru a ameliora icterul obstructiv la pacienții inoperabili.

management

Rezecția chirurgicală este singura metodă de vindecare, iar supraviețuirea la 5 ani la pacienții supuși unei rezecții complete este de aproximativ 12%. Studii recente au demonstrat o supraviețuire îmbunătățită (21-29%) cu chimioterapie adjuvantă folosind gemcitabină. Din păcate, doar 10-15% dintre tumori sunt rezecabile pentru vindecare, deoarece majoritatea sunt avansate local la momentul diagnosticului. Pentru marea majoritate a pacienților, tratamentul este paliativ. Chimioterapia cu FOLFIRINOX (5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan și oxaliplatin) îmbunătățește supraviețuirea mediană la 11 luni. Ameliorarea durerii poate fi obținută folosind analgezice, dar, la unii pacienți, poate fi necesară neuroliza plexului celiac. Icterul poate fi ameliorat prin coledochojejunostomie la pacienții apți, în timp ce stentarea percutanată sau endoscopică este de preferat la vârstnici și la cei cu boală foarte avansată. Adenocarcinoamele ampulare sau periampulare sunt neoplasme rare care apar din ampula lui Vater sau din duodenul adiacent. Sunt adesea polipoide și pot ulcera; se infiltrează frecvent în duoden dar se comportă mai puţin agresiv

decât adenocarcinomul pancreatic. Aproximativ 25% dintre pacienții supuși rezecției tumorilor ampulare sau periampulare supraviețuiesc timp de 5 ani, spre deosebire de pacienții cu cancer ductal pancreatic.

Neoplasmele chistice ale pancreasului sunt din ce în ce mai observate cu utilizarea pe scară largă a CT. Acestea sunt un grup eterogen; chistadenoamele seroase rareori, dacă vreodată, devin maligne și nu necesită intervenție chirurgicală.

Limfadenopatie

Eritem ab igne

Vezica biliară palpabilă (semnul Courvoisier)

Icter Cașexie Depresie

Nodul surorii Joseph (tumora răspândită la ombilic prin vena ombilicală)

Tromboză venoasă („tromboflebită migrantă”)

Hepatomegalie (obstrucție biliară extrahepatică/depozite secundare)

Urme de zgârietură

(icter obstructiv)

Vărsături de la

obstrucție duodenală

Masa tumorii pancreatice

Fig. 22.46 Caracteristicile cancerului pancreatic.

Fig. 22.47 Carcinom al capului pancreatic. O masă mare (M) în capul pancreasului implică vena portă (PV) și obstrucționează canalul biliar comun (CBD). Vezica biliară (GB) este dilatată.

Chisturile mucinoase apar mai des la femei, sunt de obicei în coada pancreasului și prezintă un spectru de comportament de la benign la sincer malign. Aspirarea conținutului de chisturi pentru citologie și măsurarea concentrațiilor de antigen carcinoembrionar (CEA) și amilază în lichidul obținut la EUS poate ajuta la determinarea dacă o leziune este mucinoasă sau nu. La pacienții apți, toate leziunile mucinoase trebuie rezecate. O variantă, numită neoplazie mucinoasă papilară intraductală (IPMN), este adesea descoperită întâmplător pe CT, frecvent la bărbații în vârstă. Acest lucru poate afecta canalul pancreatic principal cu dilatare marcată și dopuri de mucus sau poate afecta o ramură laterală. Histologia variază de la modificarea adenomatoasă viloasă până la displazie sau carcinom. Deoarece IPMN este o afecțiune pre-malignă, dar indolentă, decizia de a rezeca sau de a monitoriza depinde de vârsta și starea de sănătate a pacientului și de localizarea, dimensiunea și evoluția leziunilor.

Tumori neuro-endocrine pancreatice

Acestea pot apărea în asociere cu adenoamele paratiroidiene și hipofizare (MEN 1, p. 795). Majoritatea tumorilor endocrine sunt nesecretorii și, deși maligne, cresc încet și metastazează târziu. Alte tumori secretă hormoni și sunt prezente datorită efectelor lor endocrine (vezi Caseta 20.54, p. 784). Tumorile pancreatice neuro-endocrine pot fi unice, dar sunt frecvent multifocale și apar din alte grupuri de celule neuroendocrine derivate din țesuturile crestei neurale. Sunt localizate prin CT și ecografie endoscopică. DTPA in-marcat este foarte sensibil în diagnosticul glucagonomului.

BOALA INFLAMATORIA INTESTERNULUI

Colita ulcerativă și boala Crohn sunt boli inflamatorii cronice intestinale care urmează un curs prelungit recidivant și remisiv, de obicei extinzându-se peste ani. Bolile au multe asemănări și uneori este imposibil să se facă diferența între ele. O distincție crucială este că colita ulceroasă implică doar colonul, în timp ce boala Crohn poate implica orice parte a tractului gastrointestinal de la gură la anus. Un rezumat al principalelor caracteristici ale colitei ulcerative și ale bolii Crohn este oferit în Caseta 22.70.

Incidența bolii inflamatorii intestinale (IBD) variază foarte mult între populații. S-a înregistrat o creștere dramatică a incidenței bolii Crohn în lumea occidentală, începând cu a doua jumătate a secolului trecut și coincizând cu introducerea unui mediu mai „igienic" odată cu apariția refrigerației domestice și utilizarea pe scară largă a antibioticelor. Lumea în curs de dezvoltare a văzut modele similare, deoarece aceste țări adoptă un stil de viață din ce în ce mai occidentalizat.

În Occident, incidența colitei ulcerative este stabilă la 10-20 la 100 000, cu o prevalență de 100-200 la 100 000, în timp ce incidența bolii Crohn este în creștere și este acum de 5-10 la 100 000, cu o prevalență de 500-200 la 500 000 de boli. începe în decada a doua și a treia de viață, cu un al doilea vârf de incidență mai mic în decada a șaptea. Aproximativ 240 000 de persoane sunt afectate de IBD în Marea Britanie (aproximativ 1,4 milioane în SUA), echivalent cu o prevalență de aproximativ 1 din 250. Speranța de viață la pacienții cu IBD este similară cu cea a populației generale. Deși mulți pacienți necesită intervenție chirurgicală și internare în spital din alte motive, cu o morbiditate asociată substanțială, majoritatea au un palmares excelent și duc o viață normală.

Fiziopatologia

Boala inflamatorie intestinală are atât componente de mediu, cât și genetice, iar dovezile din studiile de asociere la nivel de genom sugerează că variantele genetice care predispun la boala Crohn ar fi putut fi supuse unei selecții pozitive prin protejarea împotriva bolilor infecțioase, inclusiv a tuberculozei (Caseta 22.71). Se crede că IBD se dezvoltă deoarece acești indivizi susceptibili genetic prezintă un răspuns inflamator anormal la factorii declanșatori ai mediului, cum ar fi bacteriile intestinale. Aceasta duce la inflamarea

intestinului cu eliberare de mediatori inflamatori, inclusiv TNF, IL-12 și IL-23, care provoacă leziuni tisulare (Fig. 22.48). În ambele boli, peretele intestinal este infiltrat cu celule inflamatorii acute și cronice, dar există diferențe importante între condițiile de distribuție a leziunilor și caracteristicile histologice (Fig. 22.49).

Colita ulcerativă

Inflamația implică invariabil rectul (proctită) și se răspândește proximal într-o manieră continuă pentru a implica în unele cazuri întreg colonul (pancolită). În pancolita de lungă durată, intestinul se poate scurta și se pot dezvolta „pseudopolipi" post-inflamatori; acestea sunt mucoase reziduale normale sau hipertrofiate în zonele de atrofie. Procesul inflamator se limitează la mucoasă și scutește straturile mai profunde ale peretelui intestinal (Fig. 22.50). Atât celulele inflamatorii acute, cât și cele cronice infiltrează lamina propria și criptele („criptită"). Abcesele criptelor sunt tipice. Celulele caliciforme își pierd mucusul și, în cazurile de lungă durată, glandele devin distorsionate. Displazie, caracterizată prin îngrămădire

a celulelor din cripte, atipia nucleară și rata mitotică crescută, pot anunța dezvoltarea cancerului de colon.

boala Crohn

Locurile cel mai frecvent implicate sunt, în ordinea frecvenței, ileonul terminal și partea dreaptă a colonului, numai colonul, numai ileonul terminal, ileonul și jejunul. Întregul perete al intestinului este edematos și îngroșat și există ulcere profunde care apar adesea ca fisuri liniare; astfel mucoasa dintre ele este descrisă drept „pietruc". Acestea pot pătrunde prin peretele intestinal pentru a iniția abcese sau fistule care implică intestinul, vezica urinară, uterul, vaginul și pielea perineului. The

22.71 Factori asociați cu dezvoltarea bolii inflamatorii intestinale

Atât CD, cât și UC sunt comune la evreii ashkenazi

10% au ruda de gradul I/>1 ruda apropiata cu IBD

Concordanță ridicată la gemeni identici (40-50% CD; 20-25% UC)

163 de loci de susceptibilitate identificați la niveluri de semnificație la nivel de genom; majoritatea conferă susceptibilitate atât la CD, cât și la CU; multe sunt, de asemenea, loci de susceptibilitate pentru alte afectiuni inflamatorii (in special spondiloza anchilozanta si psoriazisul)

UC și CD, ambele asociate cu variante genetice la locusul HLA și cu gene multiple implicate cu semnalizarea imună (în special căile IL-23 și IL-10)

CD asociată cu defecte genetice în imunitatea înnăscută și autofagie (NOD2, ATG16L1 și IRGMgenes)

UC asociată cu defecte genetice în funcția de barieră

NOD2 asociat cu boala ileală și stricturing și, prin urmare, necesitatea unei intervenții chirurgicale de rezecție

*HLA-DR*103 asociat cu CU severă*

de mediu

CU mai frecventă la nefumători și la foști fumători

CD mai frecvent la fumători (risc relativ = 3)

CD asociat cu o dietă cu conținut scăzut de reziduuri, cu conținut ridicat de zahăr rafinat

Microbiota intestinală comensală alterată (disbioză) în CD și CU

Apendicectomia protejează împotriva CU

(CD = boala Crohn; HLA = antigenul leucocitar uman; IL = interleukina; IBD = boala inflamatorie intestinală; UC = colită ulceroasă)

APC

Tastați 1 \-a celulă

IL-12

IL-23

IFN-y

Macrofag

Fig. 22.48 Patogenia bolii inflamatorii intestinale.

Antigenele bacteriene sunt preluate de celulele M specializate, trec între celulele epiteliale permeabile sau pătrund în lamina propria prin mucoasa ulcerată.

După procesare, acestea sunt prezentate celulelor T-helper de tip 1 de către celulele prezentatoare de antigen (APC) în lamina propria. (3) Activarea și diferențierea celulelor T au ca rezultat un răspuns citokinei mediate de celulele T, Th

(4) cu secreție de citokine, inclusiv interferon-gamma (IFN-y). Amplificarea ulterioară a celulelor T perpetuează procesul inflamator cu activarea celulelor non-imune și eliberarea altor citokine importante, inclusiv interleukina (IL)-12, IL-23, IL-1 IL-6 și factorul de necroză tumorală (TNF). Aceste căi apar la toți indivizii normali expuși la o insultă inflamatorie și acest lucru este autolimitat la subiecții sănătoși. La persoanele predispuse genetic, dereglarea imunității înnăscute poate declanșa boli inflamatorii intestinale.

ganglionii limfatici mezenterici sunt măriți și mezenterul este îngroșat. Boala Crohn are o distribuție neregulată și procesul inflamator este întrerupt de insule de mucoasă normală. La examenul histologic, peretele intestinal este îngroșat cu un infiltrat inflamator cronic în toate straturile (Fig. 22.51).

Caracteristici clinice

Colita ulcerativă

Simptomele cardinale sunt sângerare rectală cu trecere de mucus și diaree cu sânge. Prezentarea variază,

în funcție de sediul și severitatea bolii (vezi Fig. 22.49), precum și de prezența manifestărilor extraintestinale. Primul atac este de obicei cel mai sever și este urmat de recidive și remisiuni. Stresul emoțional, infecția intercurrentă, gastroenterita, antibioticele sau terapia cu AINS pot provoca o recidivă. Proctita provoacă sângerări rectale și secreții de mucus, însoțite de tenesmus. Unii pacienți trec scaune lichide frecvente, de volum mic, în timp ce alții trec scaune cu granule din cauza constipației în amonte de rectul inflamat. Simptomele constituționale nu apar. Colita pe partea stângă și extinsă provoacă diaree sângeroasă cu mucus, adesea cu crampe abdominale. În cazurile severe, apar anorexie, stare de rău, scădere în greutate și dureri abdominale, iar pacientul este toxic, cu febră, tahicardie și semne de inflamație peritoneală (Casa 22.72).

boala Crohn

Simptomele majore sunt durerile abdominale, diareea și pierderea în greutate. Boala Crohn ileală (figurile 22.52 și 22.53) poate provoca obstrucție intestinală subacută sau chiar acută. Durerea este adesea asociată cu diaree, care este de obicei apoasă și nu conține sânge sau mucus. Aproape toți pacienții pierd în greutate pentru că evită mâncarea, deoarece mâncatul provoacă durere. Pierderea în greutate se poate datora și malabsorbției, iar unii pacienți prezintă caracteristici de deficit de grăsimi, proteine sau vitamine. Colita Crohn se prezintă într-un mod identic cu colita ulceroasă, dar economisirea rectală și prezența bolii

perianale sunt caracteristici care favorizează diagnosticarea bolii Crohn. Mulți pacienți prezintă simptome atât ale bolii intestinului subțire, cât și ale colonului. Câțiva pacienți prezintă boală perianală izolată, vărsături din stricturi jejunale sau ulcerații bucale severe.

Examenul fizic dezvăluie adesea dovezi de scădere în greutate, anemie cu glosită și unghiulară

Fig. 22.53 Urmărirea cu bariu care arată boala Crohn ileală terminală. Este prezentă o strictura lungă (săgeata A), iar mai proximal există ulcerații cu ulcere caracteristice „spin de trandafir" (săgeata B).

stomatita. Există sensibilitate abdominală, cea mai marcată pe zona inflamată. O masă abdominală poate fi palpabilă și se datorează anselor îngroșate ale intestinului sau unui abces intra-abdominal. La cel puțin 50% dintre pacienți se găsesc etichete cutanate perianale, fisuri sau fistule.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial este rezumat în Caseta 22.73. Cea mai importantă problemă este să distingem primul atac de colită acută de infecție. În general, este puțin probabil ca diareea care durează mai mult de 10 zile în țările occidentale să fie rezultatul infecției, în timp ce antecedentele de călătorie în străinătate, expunerea la antibiotice (colită pseudomembranoasă) sau contactul homosexual măresc posibilitatea infecției, care ar trebui exclusă prin investigațiile corespunzătoare (vezi mai jos). Diagnosticul bolii Crohn este de obicei mai simplu și se face pe baza imagistică și a prezentării clinice, dar în cazurile atipice este necesară biopsia sau rezecția chirurgicală pentru a exclude alte boli (Caseta 22.74).

• Alte cauze ale masei fosei iliace drepte Carcinom cecal*

abces apendice*

Infecție (tuberculoză, Yersinia, actinomicoză)

Adenita mezenterica

Boală inflamatorie pelvină

Limfom

*Comun; alte cauze sunt rare.

Complicații

Inflamație colonică care pune viața în pericol

Acest lucru poate apărea atât în colita ulceroasă, cât și în colita Crohn. În cazurile cele mai extreme, colonul se dilată (megacolon toxic) și toxinele bacteriene trec liber prin mucoasa bolnavă în circulația portală și apoi sistemică. Această complicație apare cel mai frecvent în timpul primului atac de colită și este recunoscută prin caracteristicile descrise în Caseta 22.72. O radiografie abdominală trebuie efectuată zilnic deoarece, atunci când colonul transvers este dilatat la mai mult de 6 cm (Fig. 22.54), există un risc mare de perforare a colonului, deși această complicație poate apărea și în absența megacolonului toxic.

Hemoragie

Hemoragia datorată eroziunii unei artere majore este rară, dar poate apărea în ambele condiții.

Fistule

Acestea sunt specifice bolii Crohn. Fistulele enteroenterice pot provoca diaree și malabsorbție din cauza sindromului ansei oarbe. Fistulația enterovezicală provoacă infecții urinare recurente și pneumaturie. O fistulă enterovaginală provoacă o scurgere vaginală feculentă. Fistulația din intestin poate provoca, de asemenea, abcese perianale sau ischiorectale, fisuri și fistule.

Cancer

Riscul de displazie și cancer crește odată cu durata și amploarea inflamației colonice necontrolate. Astfel, pacienții care suferă de colită extinsă de lungă durată sunt cei mai expuși riscului. Terapia orală cu mesalazină reduce

Fig. 22.54 Radiografia abdominală simplă care arată un colon puternic dilatat din cauza colitei ulcerative severe. Există, de asemenea, edem marcat al mucoasei și „imprimare cu degetul mare" (săgeți).

risc de displazie și neoplazie în colita ulceroasă. De asemenea, azatioprina pare să reducă riscul de cancer colorectal în colita ulceroasă și colita Crohn. Acest efect protector se extinde probabil la orice tratament medical care are ca rezultat vindecarea susținută a mucoasei

colonului. Riscul cumulat de displazie în colita ulceroasă poate fi de până la 20% după 30 de ani, dar este probabil mai mic pentru colita Crohn. Riscul este deosebit de mare la pacienții care au colangită sclerozantă primară concomitentă din motive necunoscute. Tumorile se dezvoltă în zonele cu displazie și pot fi multiple. Prin urmare, pacienții cu colită de lungă durată sunt introduși în programe de supraveghere începând cu 10 ani de la diagnosticare. Biopsiile țintite ale zonelor care prezintă anomalii la colorarea cu indigo carmin sau albastru de metilen cresc șansa de a detecta displazie și această tehnică (numită cromo-endoscopie pancolonică) a înlocuit colonoscopia cu biopsii aleatorii luate la fiecare 10 cm în screening-ul malignității. Procedura permite pacienților să fie stratificați în grupuri cu risc ridicat, mediu sau scăzut pentru a determina intervalul dintre procedurile de supraveghere. Dacă se constată displazie de grad înalt, panproctocolectomia este de obicei recomandată din cauza riscului ridicat de cancer de colon.

Complicații extraintestinale

Complicațiile extraintestinale sunt frecvente în IBD și pot domina tabloul clinic. Unele dintre acestea apar în timpul recidivei bolii intestinale; altele par să nu aibă legătură cu activitatea bolii intestinale (Fig. 22.55).

Investigatii

Investigațiile sunt necesare pentru a confirma diagnosticul, a defini distribuția și activitatea bolii și pentru a identifica complicațiile. Hemoleucograma completă poate indica anemie rezultată din sângerare sau malabsorbție a fierului, acidului folic sau vitaminei B12. Concentrația serică de albumină scade ca o consecință a enteropatiei cu pierdere de proteine, a bolii inflamatorii sau a alimentației deficitare. ESR și CRP sunt crescute în exacerbări și ca răspuns la formarea abceselor. Calproctectina fecală are o sensibilitate ridicată pentru detectarea inflamației gastrointestinale și poate fi crescută, chiar și atunci când CRP este normală. Este deosebit de util pentru a distinge boala inflamatorie a intestinului de sindromul de intestin iritabil la diagnosticare și pentru monitorizarea ulterioară a activității bolii.

Bacteriologie

La prezentarea inițială, trebuie efectuate microscopia scaunului, cultura și examinarea pentru toxina Clostridium difficile sau pentru ovule și chisturi, hemoculturi și teste serologice. Este posibil ca aceste investigații să fie repetate în boala stabilită pentru a exclude infecția enterică suprapusă la pacienții care prezintă exacerbări ale IBD. În timpul crizelor acute care necesită internare în spital, trei probe separate de scaun ar trebui trimise pentru bacteriologie pentru a maximiza sensibilitatea.

Endoscopie

Pacienții care prezintă diaree plus markeri inflamatori crescuti sau caracteristici de alarmă, cum ar fi scăderea în greutate, sângerare rectală și anemie, trebuie să fie supuși ileocolonoscopiei. Sigmoidoscopia flexibilă se efectuează ocazional pentru a pune un

diagnostic, mai ales în timpul prezentărilor acute severe când ileocolonoscopia poate conferi un risc inacceptabil; totuși, ileocolonoscopia ar trebui efectuată la o dată ulterioară, pentru a evalua extinderea bolii. În colita ulceroasă, există pierderea modelului vascular, a granularității, friabilității și sângerării de contact, cu sau fără ulcerație (Fig. 22.56). În boala Crohn, se observă în mod obișnuit o inflamație neregulată, cu ulcere discrete, profunde, stricturi și boli perianale (fisuri, fistule și etichete cutanate), adesea cu crutare rectală. În boala stabilită, colonoscopia poate evidenția inflamație activă cu pseudopolipi sau un carcinom complicat. Biopsiile trebuie prelevate din fiecare segment anatomic (ileon terminal, colon drept, colon transvers, colon stâng și rect) pentru a confirma diagnosticul și a defini extinderea bolii și, de asemenea, pentru a căuta displazia la pacienții cu colită de lungă durată. În boala Crohn, endoscopia wireless cu capsule este utilă în identificarea inflamației intestinului subțire, dar trebuie evitată în prezența stricturilor. Enteroscopia poate fi necesară pentru a face un diagnostic histologic al bolii Crohn a intestinului subțire, atunci când segmentul inflamat nu este la îndemâna endoscoapelor standard. Toți copiii și majoritatea adulților cu boala Crohn ar trebui să aibă endoscopie gastrointestinală superioară și biopsie pentru a-și finaliza stadializarea. Nu numai că boala Crohn gastrointestinală superioară este relativ frecventă în acest grup, dar poate ajuta la stabilirea unui diagnostic definitiv la pacienții care altfel par să aibă inflamație colonică nespecifică.

Radiologie

Clisma cu bariu este o investigație mai puțin sensibilă decât colonoscopia la pacienții cu colită și, acolo unde colonoscopia este incompletă, se preferă o colonograma CT. Imagistica intestinului subțire este esențială pentru stadializarea completă a bolii Crohn. Imagistica tradițională de contrast prin urmărire cu bariu demonstrează că zonele afectate ale intestinului sunt îngustate și ulcerate, adesea cu stricturi multiple (vezi Fig. 22.53). Aceasta a fost acum în mare parte înlocuită de enterografia RMN, care nu implică expunerea la radiații și este o modalitate sensibilă de a detecta manifestările extraintestinale și de a evalua pelvin și

Apar în timpul fazei active a bolii inflamatorii intestinale

Conjunctivită Iriță Episclerită Ulcere bucale

Ficat gras

Abces hepatic/piemie portală

Tromboza mezenterica sau vena porte

Tromboză venoasă Artrită articulară mare

Eritem nodos

Pioderma gangrenoasă

Fig. 22.55 Complicații sistemice ale bolii inflamatorii intestinale. (Vezi și Cap. 19 și 20.)

Fig. 22.56 Vedere sigmoidoscopică a colitei ulcerative moderat active. Mucoasa este eritematoasă și friabilă cu sângerare de contact.

Vasele de sânge submucoase nu mai sunt vizibile.

implicare perineală. Aceste studii folosesc un agent de distensie a intestinului subțire administrat pe cale orală și contrast intravenos pentru a oferi imagistică transmurală care poate distinge util între stricturile predominant inflamatorii (care ar trebui să răspundă la strategiile medicale antiinflamatorii) și stricturile fibrotice (care necesită o soluție mecanică, cum ar fi rezecția chirurgicală, stricturoplastia sau endoscopică). O radiografie abdominală simplă este esențială în gestionarea pacienților care prezintă boală activă severă. Pot fi găsite dilatarea colonului (vezi Fig. 22.54), edem mucoasei (imprimare a degetului mare) sau semne de perforare. În boala Crohn a intestinului subțire, pot exista dovezi de obstrucție intestinală sau deplasarea anselor intestinale de către o masă. Ecografia este un instrument foarte puternic pentru a detecta inflamația intestinului subțire și formarea stricturilor, dar este mai degrabă dependentă de operator. Rolul CT se limitează la screening-ul pentru complicații, cum ar fi perforația sau formarea abcesului, la bolnavii acut.

management

Medicamentele care sunt utilizate în tratamentul IBD sunt enumerate în Caseta 22.75. Deși terapia medicală joacă un rol important, managementul optim depinde de stabilirea unei abordări multidisciplinare bazate pe echipe care să implice medici, chirurgi, radiologi,

asistente medicale specialiști și dieteticieni. Atât colita ulceroasă, cât și boala Crohn sunt afecțiuni pe tot parcursul vieții și au implicații psihosociale importante; Asistentele medicale de specialitate, consilierii și grupurile de sprijin pentru pacienți au roluri cheie în educație, reasigurare și adaptare. Obiectivele cheie ale terapiei medicale sunt:

tratarea atacurilor acute (inducerea remisiunii)

prevenirea recidivelor (menținerea remisiunii)

preveni afectarea intestinului

detectarea displaziei și prevenirea carcinomului

selectați pacienții potriviți pentru operație.

Colita ulcerativă

Proctită activă. Majoritatea pacienților cu proctită ulcerativă răspund la un supozitor de mesalazină de 1 g, dar unii vor necesita, în plus, 5-aminosalicilat oral (5-ASA)

terapie. Corticosteroizii topici sunt mai puțin eficienți și sunt rezervați pacienților care au intoleranță la mesalazină topică. Pacienții cu boală rezistentă pot necesita tratament cu corticosteroizi sistemici și imunosupresoare.

Colită ulcerativă activă pe partea stângă sau extinsă. În cazurile ușoare până la moderat active, combinația dintre un preparat oral o dată pe zi și un preparat topic de 5-ASA („partea superioară și coadă

abordare') este de obicei eficientă. Preparatul local (1 g spumă sau clisma lichidă) este de obicei retras după 1 lună. Administrarea orală de 5-ASA este continuată pe termen lung pentru a preveni recăderea și pentru a minimiza riscul de displazie. La pacienții care nu răspund la această abordare în decurs de 2-4 săptămâni, este indicat prednisolonul oral (40 mg pe zi, diminuat cu 5 mg/săptămână într-un curs total de 8 săptămâni). Corticosteroizii nu trebuie utilizați niciodată pentru terapia de întreținere. La primele semne de rezistență la corticosteroizi (lipsa eficacității) sau la pacienții care necesită doze mari de corticosteroizi pentru a menține controlul, trebuie introdusă terapia imunosupresoare cu o tiopurină.

Colita ulcerativa severa. Pacienții care nu răspund la terapia orală maximă și cei care prezintă colită acută severă (îndeplinesc criteriile Truelove-Witts; vezi Caseta 22.72) sunt tratați cel mai bine în spital și trebuie monitorizați împreună de un medic și chirurg:

clinic: pentru prezența durerii abdominale, temperatură, puls, sânge și frecvență în scaun

prin teste de laborator: hemoglobină, număr de globule albe, albumină, electroliți, VSH și CRP

radiologic: pentru dilatarea colonului pe radiografii abdominale simple.

Tuturor pacienților trebuie să li se administreze un tratament de susținere cu fluide intravenoase pentru a corecta deshidratarea, iar pacienților subnutriți trebuie să se asigure suport nutrițional enteral (Caseta 22.76). Corticosteroizii intravenos (metilprednisolon 60 mg sau hidrocortizon 400 mg/zi) trebuie administrați prin perfuzie intravenoasă sau injecție în bolus. Aminosalicilații topici și orali nu au niciun rol în atacul acut sever. Răspunsul la terapie este evaluat în primele 3 zile. Pacienții care nu răspund prompt la corticosteroizi trebuie luați în considerare pentru terapie medicală de salvare cu ciclosporină (perfuzie intravenoasă sau orală) sau infliximab (5 mg/kg), care, în aproximativ 60% din cazuri, poate evita necesitatea colectomiei urgente.

Pacienții care dezvoltă dilatație colonică (> 6 cm), cei ale căror măsurători clinice și de laborator se deteriorează și cei care nu răspund după tratament medical maxim de 7-10 zile necesită de obicei colectomie urgentă. Colectomia subtotală poate fi efectuată și laparoscopic, având suficientă expertiză locală. Menținerea remisiunii. Terapia de întreținere pe tot parcursul vieții este recomandată tuturor pacienților cu boală pe partea stângă sau extinsă, dar nu este necesară la cei cu proctită (deși 20% dintre acești pacienți vor dezvolta „extensie” proximală pe durata de viață a bolii).

Managementul medical al fulminantului

| colita ulcerativa

Admiteți la spital pentru terapie intensivă și monitorizare

Fluide intravenoase și corectarea dezechilibrului electrolitic

Transfuzie dacă hemoglobina < 100 g/L (< 10 g/dL)

metilprednisolon IV (60 mg pe zi) sau hidrocortizon

(400 mg pe zi)

Antibiotice până la excluderea infecției enterice

Suport nutrițional

Heparină subcutanată cu greutate moleculară mică pentru profilaxia tromboembolismului venos

Evitarea opiaceelor și a agenților antidiareici

Luați în considerare infliximab (5 mg/kg) sau ciclosporină (2 mg/kg) la pacienții stabili care nu răspund la 3-5 zile de corticosteroizi 5-aminosalicilații orali o dată pe zi sunt agenții preferați de primă linie. Sulfasalazina are o incidență mai mare a reacțiilor adverse, dar este la fel de eficientă și poate fi luată în considerare la pacienții cu artropatie coexistentă. Pacienții care recidivează frecvent în ciuda medicamentelor cu aminosalicilat trebuie tratați cu tiopurine.

boala Crohn

Principii de tratament. Boala Crohn este o afecțiune progresivă care poate duce la stricturi sau la formarea de fistule dacă este tratată în mod suboptim. Prin urmare, este important să se convină cu pacientul asupra obiectivelor tratamentului pe termen lung; acestea sunt pentru a induce remisiunea și apoi a menține remisiunea fără corticosteroizi cu o calitate normală a vieții. Tratamentul ar trebui să se concentreze pe monitorizarea atentă a pacientului pentru dovezi ale activității bolii și complicații (Caseta 22.77) și să se asigure că se realizează vindecarea mucoasei.

Inducerea remisiunii. Corticosteroizii rămân principalul tratament pentru boala Crohn activă. Medicamentul de primă alegere în brevetele cu boală ileală este budesonida, deoarece suferă un metabolism de prim pasaj în proporție de 90% în ficat și are o toxicitate sistemică foarte mică. Un regim tipic este de 9 mg o dată pe zi timp de 6 săptămâni, cu o reducere treptată a dozei în următoarele 2 săptămâni, când terapia este oprită. Dacă nu există niciun răspuns la budesonid în decurs de 2 săptămâni, pacientul trebuie trecut la prednisolon, care are o potență mai mare. Acesta este de obicei administrat într-o doză de 40 mg pe zi, reducând cu 5 mg/săptămână timp de 8 săptămâni, moment în care tratamentul este oprit. Prednisolonul oral în regimul de doză de mai sus este tratamentul de elecție pentru inducerea remisiunii în boala Crohn colonică. Suplimentele de calciu și vitamina D ar trebui prescrise concomitent la

pacienții care sunt pe corticosteroizi, pentru a încerca să compenseze efectul inhibitor al acestora asupra absorbției intestinale a calciului.

Ca alternativă la terapia cu corticosteroizi, nutriția enterală cu o dietă elementară (aminoacizi constituenți) sau polimerică (proteine lichide) poate induce remisiunea. Ambele tipuri de dietă sunt la fel de eficiente, dar cea polimerică este mai gustoasă atunci când este luată pe cale orală. Este deosebit de eficient la copii, la care a fost demonstrată o eficacitate egală cu corticosteroizii, și în boala ileală extinsă la adulți. Pe lângă odihnirea intestinului și oferirea unui sprijin nutrițional excelent, de asemenea

| 22.77 Monitorizarea bolii inflamatorii intestinale

Evaluați simptomele, inclusiv manifestările extraintestinale

Examinați pentru masa abdominală sau boală perianală

Efectuați hemoleucograma completă, uree și electroliți, teste funcționale hepatice, albumină, CRP

Verificați hematinica (studii B12, acid folic, fier) cel puțin anual

Verificați calprotectina fecală (pentru a monitoriza fiecare apariție a bolii/modificare a terapiei și pentru a evalua răspunsul)

Culturi de scaun (la fiecare erupție pentru a exclude infecția)

Evaluarea vindecării mucoasei: markeri surogat (CRP/calprotectină), ileocolonoscopie și/sau RMN al intestinului subțire

Înscrieți pacientul într-o clinică dedicată IBD (poate fi condusă de asistentă sau clinică telefonică pentru pacienți stabili, necomplicați)

Organizați o întâlnire multidisciplinară cu IBD pentru pacienții cu afecțiuni acute sau complexe

Verificați că vaccinările sunt la zi; asigura colonoscopie de supraveghere programata acolo unde este cazul

Unii pacienți cu boală colonică severă necesită internare în spital pentru corticosteroizi intravenos. În boala ileală sau panenterică severă, terapia de inducție cu un agent anti-TNF este adecvată, cu condiția ca complicațiile acute perforante, cum ar fi abcesul, să nu fi apărut. Atât infliximab, cât și adalimumab sunt autorizați pentru utilizare în Marea Britanie. Studiile randomizate au demonstrat că terapia combinată cu un anticorp anti-TNF și o tiopurină este cea mai eficientă strategie pentru inducerea și menținerea remisiunii la pacienții cu Crohn luminal. Această strategie este mai eficientă decât monoterapia anti-TNF, care, la rândul său, este mai eficientă decât monoterapia cu tiopurină. După inducerea

remisiunii, o proporție substanțială de pacienți (20-30%) rămân bine fără a necesita terapie de întreținere. Pacienții cu semne de boală activă persistent necesită tratament suplimentar (vezi mai jos).

Terapie de întreținere. Tratamentul imunosupresor cu tiopurine (azatioprină și mercaptopurină) formează nucleul terapiei de întreținere, dar metotrexatul este de asemenea eficient și poate fi administrat o dată pe săptămână, fie pe cale orală, fie prin injecție subcutanată. Femeile aflate la vârsta fertilă cărora li se prescrie metotrexat trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă robustă, deoarece este teratogenă. Terapia combinată cu un imunosupresor și un anticorp anti-TNF este cea mai eficientă strategie, dar costurile sunt mari și există un risc crescut de efecte adverse grave. În Marea Britanie, utilizarea terapiei anti-TNF este limitată la anumite subgrupuri de pacienți cu boală severă (casetele 22.78 și 22.79). Monitorizarea atentă a activității bolii (vezi Caseta 22.77) este cheia pentru menținerea remisiunii susținute și prevenirea acumulării de leziuni intestinale în boala Crohn. Fumătorii de țigări ar trebui să fie sfătuiți cu tărie să renunțe la fumat cu fiecare ocazie posibilă. Cei care nu reușesc să se oprească

Cum se administrează terapie anti-TNF în boala inflamatorie intestinală

Infliximab (5 mg/kg perfuzie IV) se administrează în 3 doze de încărcare (la 0, 2 și 6 săptămâni), cu întreținere la 8 săptămâni ulterior

Adalimumab este administrat sub formă de injecții SC, pe care pacienții pot fi instruiți să le administreze singuri. Doza de încărcare este de 160 mg, urmată de 80 mg la 2 săptămâni mai târziu și de 40 mg la fiecare două săptămâni după aceea; unii pacienți necesită creșterea dozei la 40 mg o dată pe săptămână

Imunosupresia concomitentă cu o tiopurină sau metotrexat poate fi mai eficientă decât monoterapia, dar are mai multe efecte secundare

Terapia anti-TNF este contraindicată în prezența infecției active și a tuberculozei latente fără profilaxie adecvată; prezintă un risc crescut de infecții oportuniste și posibil risc crescut de malignitate; si, rareori, scleroza multipla poate fi demascata la indivizii susceptibili. Consilierea despre raportul risc-beneficiu pentru fiecare pacient este importantă

Înainte de terapie, tuberculoza latentă trebuie exclusă

Certolizumab este eficient pentru boala Crohn luminală, dar este

neautorizat în Europa

• Etanercept nu este eficient în boala Crohn

Terapia biologică în managementul bolii inflamatorii intestinale

„Infliximab sau adalimumab sunt recomandate pacienților cu boală Crohn sever activă care nu răspund la terapia imunosupresoare convențională, inclusiv corticosteroizi, sau în cazul în care astfel de terapii sunt contraindicate. Infliximab este, de asemenea, autorizat pentru utilizare la copii și pentru fistularea bolii Crohn și este o terapie de salvare eficientă pentru pacienții cu colită ulcerativă acută severă care nu răspund la corticosteroizii intravenosi. Infliximab și adalimumab sunt, de asemenea, eficiente pentru colita ulceroasă moderat activă.

• Boala Crohn – management la adulți, copii și tineri. Ghid NICE, octombrie 2012.

Pentru mai multe informații: http://guidance.nice.org.uk/CG152

fumatul merge mult mai rău, cu rate crescute de recidivă și intervenție chirurgicală.

Fistule și boli perianale. Fistulele se pot dezvolta în legătură cu boala Crohn activă și sunt adesea asociate cu sepsis. Primul pas este definirea locului prin imagistică (de obicei RMN al pelvisului). Explorarea chirurgicală printr-o examinare sub anestezie este de obicei necesară, pentru a delimita anatomia și a drena abcesele. Suturile Seton pot fi introduse prin tracturi fistulare pentru a asigura un drenaj adecvat și pentru a preveni viitoarele sepsis. Corticosteroizii sunt ineficienți. Pentru boala perianală simplă, metronidazolul și/sau ciprofloxacina sunt terapii de primă linie. Tiopurinele pot fi utilizate în bolile cronice, dar de obicei nu duc la vindecarea fistulei. Infliximab și adalimumab pot vindeca fistulele și bolile perianale la mulți pacienți și sunt indicate atunci când măsurile descrise mai sus au fost ineficiente.

Tratament chirurgical

Colita ulcerativă

Până la 60% dintre pacienții cu colită ulceroasă extinsă necesită în cele din urmă intervenții chirurgicale. Indicațiile sunt enumerate în Caseta 22.80. Scăderea calității vieții, cu impact asupra ocupației și asupra vieții sociale și de familie, este cea mai importantă dintre acestea. Intervenția chirurgicală implică îndepărtarea întregului colon și rect și vindecă pacientul. O treime dintre cei cu pancolită sunt supuși colectomiei în decurs de 5 ani de la diagnostic. Înainte de intervenție chirurgicală, pacienții trebuie să fie consiliați de către medici, asistente medicale de stomă și pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală similară. Alegerea procedurii este fie panproctocolectomie cu ileostomie, fie proctocolectomie cu anastomoză de pungă ileo-anală. The

Indicații pentru intervenția chirurgicală în colita ulceroasă

Calitatea vieții afectată

• Pierderea ocupației sau a educației

Eșecul terapiei medicale • Dependență de orală

corticosteroizi

Colita fulminantă

Complicații ale bolii care nu răspund la terapia medicală

• Artrita • Pyoderma gangrenosum

Cancer de colon sau displazie severă

textul chirurgical al acestei cărți, Principles and Practice of Surgery, ar trebui consultat pentru mai multe detalii.

boala Crohn

Indicațiile pentru intervenție chirurgicală sunt similare cu cele pentru colita ulceroasă. Operațiile sunt adesea necesare pentru a trata fistulele, abcesele și bolile perianale și pot fi necesare și pentru ameliorarea obstrucției intestinului subțire sau gros. Spre deosebire de colita ulceroasă, intervenția chirurgicală nu este curativă, iar recurența bolii este regula. Singura metodă care s-a demonstrat în mod constant că reduce recurența postoperatorie este renunțarea la fumat. Antibioticele sunt eficiente doar pe termen scurt. Este obișnuit să se efectueze o colonoscopie la 6 luni după intervenție chirurgicală pentru a inspecta și a biopsia anastomoza și ileonul neo-terminal. Pacienților cu recidivă endoscopică li se prescriu apoi tiopurine.

Intervenția chirurgicală trebuie să fie cât mai conservatoare posibil pentru a minimiza pierderea intestinului viabil și pentru a evita crearea unui sindrom de intestin scurt. Obstrucția sau fistularea bolii intestinului subțire poate necesita rezecția țesutului afectat. Pacienții care au segmente localizate de colită Crohn pot fi tratați prin rezecție segmentară și/sau stricturoplastii multiple, în care strictura nu este rezecata, ci în schimb incizată pe axa longitudinală și suturată transversal. Alții care au colită extinsă necesită colectomie totală, dar formarea pungii ileo-anale trebuie evitată din cauza riscului ridicat de recidivă în pungă și a fistulelor ulterioare, formarea abcesului și insuficiența pungii.

Seturile de date istorice arată că aproximativ 80% dintre pacienții cu Crohn sunt supuși unei intervenții chirurgicale într-un anumit stadiu, iar 70% dintre aceștia necesită mai mult de o operație pe parcursul vieții. Recidiva clinică după intervenția chirurgicală de rezecție este prezentă în 50% din cazuri la 10 ani. Datele emergente demonstrează că terapia medicală agresivă, cuplată cu monitorizarea intensă, probabil reduce în mod substanțial necesarul de intervenție chirurgicală.

IBD în circumstanțe speciale

Copilărie

Starea cronică de sănătate în copilărie sau adolescență IBD poate duce la insuficiență de creștere, boli metabolice osoase și pubertate întârziată. Pierderea școlii și a contactului social, precum și spitalizarea frecventă, pot avea consecințe psihosociale importante. Tratamentul este similar cu cel descris pentru adulți și poate necesita corticosteroizi, medicamente imunosupresoare, agenți biologici și intervenții chirurgicale. Monitorizarea înălțimii, greutății și dezvoltării sexuale este crucială. Copiii cu IBD ar trebui să fie tratați de către gastroenterologi pediatri specializați și trebuie să treacă la îngrijirea adulților în clinici dedicate (caseta 22.81).

Sarcina

Capacitatea unei femei de a rămâne însărcinată este afectată negativ de IBD activă. Consilierea pre-concepuală ar trebui să se concentreze pe optimizarea controlului bolii. În timpul sarcinii, se aplică regula treimii - aproximativ o treime dintre femei se îmbunătățește, o treime se înrăutățește și o treime rămân stabile cu boala activă. În perioada postpartum, aceste modificări se inversează uneori spontan. Terapia medicamentosă, inclusiv aminosalicilați, corticosteroizi și azatioprină, poate fi continuată în siguranță pe toată durata sarcinii, dar metotrexatul trebuie evitat, atât în timpul sarcinii, cât și dacă pacienta încearcă să rămână însărcinată (Caseta 22.82). Agenții anti-TNF se transmit prin

Boala inflamatorie intestinală în adolescență

Creșterea întârziată și dezvoltarea pubertală: inflamația activă cronică, malabsorbția, malnutriția și corticosteroizii pe termen lung contribuie la statura mică și dezvoltarea întârziată, cu consecințe fizice și psihologice.

Boala metabolică a oaselor: mai frecventă cu boala cronică care începe în copilărie, rezultată din inflamația cronică, deficiența alimentară și malabsorbția calciului și a vitaminei D.

Efecte secundare ale medicamentelor și probleme de complianță: tinerii sunt mai susceptibili de a necesita azatioprină sau terapie biologică decât adulții. Respectarea slabă a terapiei este mai frecventă decât la adulți, deoarece pacienții mai tineri se pot simți bine, nu au automotivație pentru a adera și cred că medicamentele sunt ineficiente sau provoacă efecte secundare.

Pierderea de timp din cauza educației: bolile fizice, intervențiile chirurgicale, oboseala în IBD cronice, problemele de intimitate și demnitate și izolarea socială pot contribui.

Dificultăți emoționale: pot rezulta din dificultăți de a face față bolii, probleme de formare a relațiilor interpersonale și probleme legate de imaginea corpului sau funcția sexuală.

Sarcina și boala inflamatorie intestinală

Preconcepție

Rezultatele sunt cele mai bune atunci când sarcina este planificată cu atenție și boala este în remisie

Metotrexatul trebuie oprit; alte medicamente pentru IBD ar trebui continuate până când sunt discutate cu un specialist

Aminosalicilații și azatioprina sunt sigure în timpul sarcinii

Corticosteroizii sunt probabil siguri

Siguranța terapiei biologice în timpul sarcinii este neclară; utilizați numai atunci când este absolut necesar

Sunt recomandate suplimente zilnice de acid folic

Sarcina

Două treimi dintre pacientele aflate în remisie vor rămâne astfel în sarcină

Este posibil ca boala activă să rămână activă

Boala activă severă prezintă un risc crescut de naștere prematură și greutate mică la naștere

Sigmoidoscopia blândă și flexibilă este sigură după primul trimestru

Ar trebui evitate razele X

Colonoscopia poate fi efectuată în siguranță dacă beneficiile potențiale depășesc riscurile

Muncă

Necesita o discutie atenta intre pacient, gastroenterolog si obstetrician

Travaliul normal și nașterea vaginală sunt posibile pentru majoritatea

Operația cezariană poate fi preferată pentru pacienții cu boală Crohn perianală sau pungă ileo-anală pentru a reduce riscurile de afectare a podelei pelvine, fistulare și incontinență târzie.

Alăptarea

Sigur și nu exacerba IBD

Datele privind riscul pentru bebeluși de la medicamentele excretate în laptele matern sunt limitate; majoritatea sunt probabil în siguranță

Pacienții trebuie să discute cu atenție despre alăptare și terapia medicamentoasă cu medicul lor

Boala metabolică a oaselor

Pacienții cu IBD sunt predispuși la dezvoltarea osteoporozei din cauza efectelor inflamației cronice, corticosteroizilor, scăderii în greutate, malnutriției și malabsorbției. Osteomalacia poate apărea și în boala Crohn, care este complicată de malabsorbție, dar este mai puțin frecventă decât osteoporoza. Riscul de osteoporoză crește odată cu vârsta și cu doza și durata terapiei cu corticosteroizi.

Colita microscopică

Colita microscopică, care cuprinde două afecțiuni înrudite, colita limfocitară și colita colagenoasă, nu are o cauză cunoscută. Prezentarea este cu diaree apoasă. Aspectele colonoscopice sunt normale, dar examenul histologic al biopsiilor arată o serie de anomalii. Prin urmare, se recomandă efectuarea biopsiilor de colon drept și stâng plus ileon terminal la toți pacienții cărora li se efectuează colonoscopie pentru diaree. Colita colagenă se caracterizează prin prezența unei benzi submucoase de colagen, adesea cu un infiltrat inflamator cronic. Boala este mai frecventă la femei și poate fi asociată cu artrita reumatoidă, diabetul, boala celiacă și unele terapii medicamentoase, cum ar fi AINS sau IPP. Tratamentul cu budesonid este de obicei eficient, dar afecțiunea va reapari la unii pacienți la întreruperea terapiei.

SINDROMUL CESTULUI IRITABIL

Sindromul intestinului iritabil (IBS) se caracterizează prin dureri abdominale recurente în asociere cu defecare anormală în absența unei anomalii structurale a intestinului. Aproximativ 10-15% din populație este afectată la un moment dat, dar doar 10% dintre aceștia își consultă medicul din cauza simptomelor. Cu toate acestea, IBS este cea mai frecventă cauză de trimitere gastrointestinală și reprezintă absenteismul frecvent de la locul de muncă și calitatea vieții afectate. Femeile tinere sunt afectate de 2-3 ori mai des decât bărbații. Condițiile coexistente, cum ar fi dispepsia non-ulceroasă, sindromul de oboseală cronică, dismenoreea și fibromialgia, sunt frecvente. Între 5 și 10% dintre pacienți au antecedente de abuz fizic sau sexual.

Fiziopatologia

Cauza IBS este incomplet înțeleasă, dar se crede că factorii biopsihosociali joacă un rol important, împreună cu factorii luminali, cum ar fi dieta și microbiota intestinală, așa cum se discută mai jos.

Factori comportamentali și psihosociali

Majoritatea pacienților consultați în practica generală nu au probleme psihologice, dar aproximativ 50% dintre pacienţii trimişi la spital au o boală psihiatrică, cum ar fi anxietatea, depresia, somatizarea și nevroza. Atacurile de panică sunt, de asemenea, frecvente. Stresul psihologic acut și boala psihiatrică evidentă sunt cunoscute că modifică percepția viscerală și motilitatea gastrointestinală. Există o prevalență crescută a comportamentului anormal al bolii, cu consultații frecvente pentru simptome minore și capacitate de coping redusă (p. 236). Acești factori contribuie la, dar nu provoacă IBS.

Factori fiziologici

Există unele dovezi că IBS poate fi o tulburare serotoninergică (5-HT), după cum este evidențiată de eliberarea relativ excesivă de 5-HT în IBS cu predominanță de diaree (D-IBS) și deficiență relativă cu IBS predominant constipație (C-IBS). Prin urmare, antagoniştii receptorilor 5-HT3 sunt eficienţi în D-IBS, în timp ce agoniştii 5-HT4 îmbunătăţesc funcţia intestinală în C-IBS. Există unele dovezi că IBS poate reprezenta o stare de inflamaţie intestinală de grad scăzut sau de activare imună, nedetectabilă prin teste, cu un număr crescut de mastocite ale mucoasei, care sensibilizează neuronii enterici prin eliberarea de histamină și triptază. Unii pacienți răspund pozitiv la stabilizatorii mastocitelor, cum ar fi ketotifenul, care susține un rol patogen al mastocitelor la cel puțin unii pacienți. Activarea imună poate fi asociată cu procesarea alterată a SNC a semnalelor de durere viscerală. Acest lucru este mai frecvent la femei și la D-IBS și poate fi declanșat de un episod anterior de gastroenterită cu specii de Salmonella sau Campylobacter.

Factori luminali

Au fost raportate atât modificări cantitative, cât și calitative ale conținutului bacterian intestinal (microbiota intestinală). Creșterea bacteriană intestinală subțire (SIBO) poate fi prezentă la unii pacienți și poate duce la simptome. Această „disbioză intestinală" poate explica răspunsul la probiotice sau la antibioticul neabsorbabil rifaximină care a fost raportată în studii.

Factorii dietetici sunt de asemenea importanți. Unii pacienți au intoleranțe alimentare chimice (nu alergie) la carbohidrații slab absorbiți, cu lanț scurt (lactoză, fructoză și sorbitol, printre altele), cunoscuți în mod colectiv sub denumirea de FODMAP (oligo-, di- și monozaharide și polioli fermentabili). Fermentarea lor în colon duce la balonare, durere, vânt și modificarea obiceiului intestinal. Sensibilitatea la gluten non-celiacă (serologie celiacă negativă și biopsii duodenale normale) pare să fie prezentă la unii pacienți cu IBS, în timp ce alții pot fi intoleranți la substanțe chimice precum salicilații sau benzoații, care se găsesc în anumite alimente.

Caracteristici clinice

Cea mai frecventă prezentare este cea a disconfortului abdominal recurent (caseta 22.83). Aceasta este de obicei colici sau crampe în natură, resimțită în abdomenul inferior și ameliorată prin defecare. Balonarea abdominală se agravează pe parcursul zilei; cauza este necunoscută dar nu se datorează excesului de gaze intestinale. Obiceiul intestinal este

variabil. Majoritatea pacienților alternează între episoade de diaree și constipație, dar este util să se clasifice pacienții ca având predominant constipație sau predominant diaree. Cei cu constipație tind să treacă scaune cu granule rare, de obicei în asociere cu dureri abdominale sau proctalgie. Cei cu diaree au defecații frecvente, dar produc scaune cu volum redus și au rareori simptome nocturne. Trecerea mucusului este

Criteriile Roma III pentru diagnosticul sindromului de colon iritabil

Dureri sau disconfort abdominal recurent cel puțin 3 zile/lună în ultimele 3 luni, asociate cu două sau mai multe dintre următoarele: • Îmbunătățire cu defecare

Debut asociat cu o modificare a frecvenței scaunului

Debut asociat cu o schimbare a formei (aspectului) scaunului

frecventă, dar sângerarea rectală nu are loc. Pacienții nu pierd în greutate și sunt bine constituțional. Examenul fizic este în general neremarcabil, cu excepția sensibilității variabile la palpare.

Diagnostic

Diagnosticul este de natură clinică și poate fi pus cu încredere la majoritatea pacienților folosind criteriile Roma combinate cu absența simptomelor de alarmă, fără a recurge la teste complicate (Caseta 22.84). Hemoleucograma completă și calprotectina fecală, cu sau fără sigmoidoscopie, sunt de obicei efectuate și sunt normale în IBS. Colonoscopia trebuie efectuată la pacienții mai în vârstă (cu vârsta peste 40 de ani) pentru a exclude cancerul colorectal. Examinarea endoscopică este, de asemenea, necesară la pacienții care raportează sângerare rectală pentru a exclude cancerul de colon și IBD. Cei care se prezinta atipic necesita investigatii pentru a exclude alte afectiuni gastrointestinale. Pacienții cu diaree predominantă justifică investigații pentru a exclude boala celiacă (p. 880), colita microscopică (p. 907), intoleranța la lactoză (p. 887), malabsorbția acidului biliar (p. 851), tireotoxicoza (p. 740) și, în țările în curs de dezvoltare, infecțiile parazitare.

management

Cei mai importanți pași sunt stabilirea unui diagnostic pozitiv și asigurarea pacientului. Mulți pacienți sunt îngrijorați de faptul că au dezvoltat cancer și un ciclu de anxietate care duce la simptome ale colonului, care cresc și mai mult anxietatea, poate fi întrerupt prin explicația că

22.84 Sprijinirea funcțiilor de diagnosticare și a caracteristicilor de alarmă în IBS

simptomele nu se datorează unei boli grave de bază, ci sunt rezultatul unor factori comportamentali, psihosociali, fiziologici și luminali descriși mai sus. La pacienții care nu răspund la reasigurare, tratamentul este în mod tradițional adaptat simptomelor predominante (Fig. 22.57). Până la 20% pot beneficia de o dietă fără grâu, unii pot răspunde la excluderea lactozei, iar aportul excesiv de cofeină sau îndulcitori artificiali, cum ar fi sorbitolul, ar trebui abordat. O dietă mai restrictivă, „scăzută în FODMAP", supravegheată de un dietetician, cu reintroducerea treptată a diferitelor grupe de alimente, poate ajuta unii pacienți, la fel ca o dietă fără gluten. Probioticele, sub formă de capsule, pot fi eficiente dacă sunt luate timp de câteva luni, deși combinația optimă de tulpini bacteriene și doza nu au fost încă clarificate.

Pacienții cu simptome insolubile beneficiază uneori de câteva luni de terapie cu un antidepresiv triciclic, cum ar fi amitriptilina sau imipramină (10-25 mg pe cale orală noaptea). Efectele secundare includ uscăciunea gurii și somnolența, dar acestea sunt de obicei ușoare și medicamentul este în general bine tolerat, deși pacienții cu caracteristici de somatizare tolerează prost medicamentul și ar trebui să se utilizeze doze mai mici. Poate actiona prin reducerea senzatiei viscerale si prin modificarea motilitatii gastrointestinale. Anxietatea și tulburările afective pot necesita, de asemenea, un tratament specific (pag. 242 și 243). Prucaloprida, agonistul 5-HT4, linaclotidul agonist al receptorului guanilat-ciclază-C și activatorii canalelor de clorură, cum ar fi lubiprostona, pot fi eficienți în IBS predominant în constipație.

Studiile cu agenți antiinflamatori, cum ar fi ketotifen sau mesalazina, și antibioticul rifaximină pot fi luate în considerare la unii pacienți cu simptome dificile, dar cel mai bine sunt prescrise numai după trimiterea unui specialist.

Intervențiile psihologice, cum ar fi terapia cognitiv-comportamentală, relaxarea și hipnoterapia direcționată pe intestin, ar trebui rezervate celor mai dificile cazuri. Există o serie de terapii complementare și alternative; majoritatea nu au o bază bună de dovezi, dar sunt populare și ajută unii pacienți (Caseta 22.85).

Majoritatea pacienților au un curs recurent și remisiv. Exacerbările urmează adesea evenimentelor stresante din viață, nemulțumirii profesionale și dificultăților în relațiile interpersonale.

22.85 Terapii complementare și alternative pentru IBS

Manipulativ și bazat pe corp

Masaj, chiropractic

Intervenții minte-corp

Meditație, hipnoză, terapie cognitivă

Bazat biologic

Produse din plante*, aditivi dietetici, probiotice*

Vindecarea energetică

Terapii de biocâmp (reiki), terapii de câmp bio-electromagnetic

Sisteme medicale alternative

Ayurvedic, homeopatie, medicina traditionala chineza

SIDA ȘI tractul gastrointestinal

Pacienții cu HIV-SIDA pot dezvolta mai multe simptome care se referă la tractul gastrointestinal, așa cum este discutat în detaliu la pagina 399. Luați în considerare testarea HIV la toți pacienții cu simptome gastrointestinale atipice sau inexplicabile și la cei rezidenți în zone cu prevalență ridicată.

LEZIUNE ISCHEMICĂ A INTESTINULUI

Leziunea ischemică intestinală este de obicei rezultatul ocluziei arteriale. Hipotensiunea arterială severă și insuficiența venoasă sunt cauze mai puțin frecvente (p. 198). Prezentarea este variabilă, în funcție de diferitele vase implicate și de acuitatea evenimentului. Diagnosticul este adesea dificil.

Ischemie acută a intestinului subțire

Un embol din inimă sau aortă către artera mezenterică superioară este responsabil pentru 40-50% din cazuri, tromboza bolii ateromatoase de bază pentru aproximativ 25% și ischemia neocluzivă datorată hipotensiunii care complică infarctul miocardic, insuficiența cardiacă, aritmiile sau pierderea bruscă de sânge pentru aproximativ 25%. Vasculita și ocluzia venoasă sunt cauze rare. Spectrul clinic variază de la alterarea tranzitorie a funcției intestinale până la necroza hemoragică transmurală și gangrena. Pacienții au de obicei semne de boală cardiacă și aritmie. Aproape toți dezvoltă dureri abdominale care sunt mai impresionante decât constatările fizice. În stadiile incipiente, singurele semne fizice pot fi un abdomen tăcut, întins sau zgomote intestinale diminuate, peritonita dezvoltându-se abia mai târziu.

Sunt tipice leucocitoza, acidoza metabolică, hiperfosfatemia și hiperamilazemia. Radiografia abdominală simplă arată „amprenta degetului mare" din cauza edemului mucoasei. Angiografia mezenterică sau CT relevă o arteră majoră oclusată sau îngustată cu spasm al arcadelor arteriale, deși majoritatea pacienților sunt supuși laparotomiei pe baza unui diagnostic clinic fără angiografie. Resuscitarea, managementul bolilor cardiace și terapia

antibiotică intravenoasă, urmată de laparotomie, sunt pași cheie. Dacă tratamentul este instituit devreme, embolectomia și reconstrucția vasculară pot salva intestinul subțire. În aceste cazuri rare, o laparotomie „a doua privire” ar trebui efectuată 24 de ore mai târziu și rezecția intestinului necrozat. La pacienții cu risc chirurgical ridicat, tromboliza poate fi uneori eficientă. Rezultatele terapiei depind de intervenția precoce; pacienţii trataţi târziu au o rată a mortalității de 75%. Supraviețuitorii au adesea insuficiență nutrițională din cauza sindromului intestinului scurt (p. 884) și necesită sprijin nutrițional intensiv, inclusiv alimentație parenterală la domiciliu și anticoagulare. Transplantul de intestin subțire este promițător la pacienții selectați. Pacienții cu tromboză venoasă mezenterică necesită, de asemenea, intervenții chirurgicale dacă există semne de peritonită, dar sunt tratați altfel cu anticoagulare. Ar trebui efectuate investigații pentru tulburările protrombotice subiacente (p. 1054).

Ischemie colonică acută

Flexura splenica si colonul descendent au circulatie colaterala redusa si se afla in zonele de „bazin” de alimentare arteriala. Spectrul de leziuni variază de la reversibil

colopatie la colita tranzitorie, strictura colonica, gangrena si pancolita fulminanta. Tromboembolismul arterial este de obicei responsabil, dar ischemia colonică poate urma, de asemenea, hipotensiune arterială severă, volvulus colonic, hernie strangulată, vasculită sistemică sau stări de hipercoagulare. Ischemia colonului descendent și sigmoid este, de asemenea, o complicație a intervenției chirurgicale a anevrismului de aortă abdominală (unde este ligată artera mezenterică inferioară). Pacientul este de obicei în vârstă și prezintă debut brusc de crampe, stânga, dureri abdominale inferioare și sângerare rectală. Simptomele se rezolvă de obicei spontan în 24-48 de ore, iar vindecarea are loc în 2 săptămâni. Unii pot dezvolta o strictură fibroasă sau un segment de colită. O minoritate dezvoltă gangrenă și peritonită. Diagnosticul se stabileste prin colonoscopie in 48 de ore de la prezentare; în caz contrar, ulcerația mucoasei poate fi rezolvată. Rezecția este necesară pentru peritonită.

Ischemie mezenterica cronica

Aceasta rezultă din stenoza aterosclerotică a axei celiace, a arterei mezenterice superioare și a arterei mezenterice inferioare. Cel puţin două din cele trei vase trebuie să fie afectate pentru ca simptomele să se dezvolte. Prezentarea tipică este cu dureri abdominale surde, dar severe, mijlocii sau superioare care se dezvoltă la aproximativ 30 de minute după masă. Pierderea în greutate este obișnuită, deoarece pacientul este reticent să mănânce, iar unii experimentează diaree. Examenul fizic arată semne de boală arterială generalizată. Un sunet abdominal este uneori audibil, dar este nespecific. Diagnosticul se pune prin angiografie

mezenterica. Tratamentul se face prin reconstrucție vasculară sau angioplastie percutanată, dacă starea clinică a pacientului o permite. Afecțiunea se complică frecvent de infarct intestinal, dacă este lăsată netratată.

TULBURĂRI ALE COLONULUI ȘI RECTULUI

Tumori ale colonului și rectului

Polipi și sindroame polipoze

Polipii pot fi neoplazici sau non-neoplazici. Acestea din urmă includ hamartoame, polipi metaplazici („hiperplazici") și polipi inflamatori. Acestea nu au potențial malign. Polipii pot fi unici sau multipli și variază de la câțiva milimetri la câțiva centimetri.

Adenoamele colorectale sunt extrem de frecvente în lumea occidentală, iar prevalența crește odată cu vârsta; 50% dintre persoanele cu vârsta peste 60 de ani au adenoame, iar în jumătate dintre acestea polipii sunt multipli. Sunt mai frecvente în rect și colon distal și sunt fie pedunculate, fie sesile. Din punct de vedere histologic, ele sunt clasificate fie tubulare, viloase sau tubuloviloase, conform arhitecturii glandulare. Aproape toate formele de carcinom colorectal se dezvoltă din polipi adenomatoși, deși nu toți polipii prezintă acelaşi grad de risc. Caracteristicile asociate cu un risc mai mare de malignitate ulterioară sunt enumerate în Caseta 22.86.

Adenoamele sunt de obicei asimptomatice și descoperite întâmplător. Ocazional, ele provoacă sângerări și anemie. Adenoamele viloase pot secreta cantități mari de mucus, provocând diaree și hipokaliemie.

Fig. 22.58 Polipi colonici adenomatoși. A] Înainte de polipectomia colonoscopică (săgețile arată polipi). B] După polipectomie.

Descoperirea unui polip la sigmoidoscopie este o indicație pentru colonoscopie deoarece polipii proximali sunt prezenți la 40-50% dintre astfel de pacienți. Polipectomia colonoscopică trebuie efectuată ori de câte ori este posibil, deoarece aceasta reduce considerabil riscul ulterior de cancer colorectal (Fig. 22.58). Polipii foarte mari sau sesili pot fi uneori îndepărtați în siguranță prin rezecție endoscopică a mucoasei (EMR), dar mulți necesită intervenție chirurgicală. Odată ce toți polipii au fost îndepărtați, colonoscopia de supraveghere trebuie efectuată la intervale de 3-5 ani, deoarece se dezvoltă noi polipi la 50% dintre pacienți. Pacienții cu vârsta peste 75 de ani nu necesită colonoscopii repetate, deoarece riscul lor de cancer ulterior este scăzut.

Între 10 și 20% dintre polipi prezintă dovezi histologice de malignitate. Când celulele canceroase se găsesc la 2 mm de marginea de rezecție a polipului, când cancerul polipului este slab diferențiat sau când este prezentă invazia limfatică, se recomandă rezecția colonică segmentară deoarece poate fi prezentă tumora reziduală sau răspândirea limfatică (până la 10%). Polipii maligni fără aceste caracteristici pot fi urmăriți de colonoscopie de supraveghere.

Sindroamele de polipoză sunt clasificate după histopatologie (caseta 22.87). Trebuie remarcat faptul că, în timp ce

Polipii hamartomatosi din sindromul Peutz-Jeghers si polipoza juvenila nu sunt ei insisi neoplazici, aceste afectiuni fiind asociate cu un risc crescut de malignitate a sanului, colonului, ovarului si tiroidei.

Polipoza adenomatoasa familiala

Polipoza adenomatoasă familială (FAP) este o tulburare autozomal dominantă neobișnuită care afectează 1 din 13 000 din populație și reprezintă 1% din toate cancerele colorectale. Rezultă din mutația liniei germinale a genei APC supresoare de tumori, urmată de mutația dobândită a alelei rămase (cap. 3). Gena APC este mare și au fost raportate peste 1400 de mutații diferite, dar cele mai multe sunt mutații cu pierdere a funcției care au ca rezultat o proteină APC trunchiată. Această proteină se leagă și sechestrează în mod normal Ș-catenina, dar nu este capabilă să facă acest lucru atunci când este mutată, permițând Ș-cateninei să se transloceze în nucleu, unde reglează expresia multor gene.

Aproximativ 20% din cazuri apar ca noi mutații și nu au antecedente familiale. Sute până la mii de polipi colonici adenomatoși se dezvoltă la 80% dintre pacienți până la vârsta de 15 ani (Fig. 22.59), simptome cum ar fi sângerarea rectală începând cu câțiva ani mai târziu. La cei afectați, cancerul se va dezvolta în decurs de 10-15 ani de la apariția adenoamelor și 90% dintre pacienți vor dezvolta cancer colorectal până la vârsta de 50 de ani. În ciuda supravegherii, aproximativ 1 din 4 pacienți cu FAP au cancer în momentul în care sunt supuși colectomiei.

O a doua genă implicată în repararea exciziei bazei (omologul MutY, MUTYH) a fost identificată care poate da naștere la polipoză colonică. MUTYH prezintă moștenire autosomal recesivă și duce la zeci până la sute de polipi și cancer de colon proximal. Această variantă este denumită polipoză asociată cu MUTYH (MAP).

Polipii glandei fundice chistice non-neoplazice apar în stomac, dar polipii adenomatoși apar și mai puțin frecvent. Adenoamele duodenale apar în peste 90% și sunt cele mai frecvente în jurul ampulei lui Vater. Transformarea maligna in adenocarcinom are loc in 10% si

Hipertrofia congenitală a epiteliului pigmentar retinian (CHRPE, 70-80%)

Chisturi epidermoide (extremități, față, scalp)* (50%)

Osteoame benigne, în special craniul și unghiul mandibulei* (50-90%)

Anomalii dentare (15-25%)*

Tumori desmoide (10-15%)

Alte boli maligne (creier, tiroida, ficat, 1-3%)

— Sindromul Gardner.

este principala cauză de deces la cei care au suferit colectomie profilactică. Multe caracteristici extra-intestinale sunt, de asemenea, observate în FAP (caseta 22.88).

Tumorile desmoide apar la până la o treime dintre pacienți și apar de obicei în mezenter sau peretele abdominal. Deși benigne, acestea pot deveni foarte mari, provocând comprimarea organelor adiacente, obstrucție intestinală sau compromis vascular și sunt dificil de îndepărtat. Ei

uneori răspund la terapia hormonală cu tamoxifen, iar sulindacul AINS poate duce la regresie în unele cazuri, prin mecanisme necunoscute. Hipertrofia congenitală a epiteliului pigmentar retinian (CHRPE) apare la unii și este văzută ca leziuni retiniene întunecate, rotunde, pigmentate. Când sunt prezente la o persoană cu risc, acestea sunt 100% predictive pentru prezența FAP. O variantă, sindromul Turcot, se caracterizează prin FAP cu tumori primare ale SNC (astrocitom sau meduloblastom).

Identificarea precoce a persoanelor afectate înainte de apariția simptomelor este esențială. Diagnosticul poate fi exclus dacă sigmoidoscopia este normală. În cazurile nou diagnosticate, trebuie efectuate teste genetice pentru a confirma diagnosticul și a identifica mutația cauzală. Ulterior, toate rudele de gradul I ar trebui, de asemenea, să fie supuse testării (p. 60). În familiile cu FAP cunoscută, membrii familiei ar trebui să fie supuși testării mutațiilor la vârsta de 13-14 ani, iar pacienților cărora li s-a constatat că au mutația trebuie să li se ofere colectomie după ce a fost finalizată studiile școlare sau universitare. Operația de elecție este proctocolectomia totală cu pungă ileală-anastomoză anală. Se recomandă endoscopia gastrointestinală superioară periodică la fiecare 1-3 ani pentru depistarea și monitorizarea adenoamelor duodenale și periampulare. Dacă sunt mari, acestea pot fi susceptibile de rezecție endoscopică.

Sindromul Peutz-Jeghers

Polipi hamartomatosi multipli apar in intestinul subtire si colon, precum si pigmentarea melanina a buzelor, gurii si degetelor (Fig. 22.60). Majoritatea cazurilor sunt asimptomatice, deși pot apărea sângerări cronice, anemie sau invaginație. Există un risc semnificativ de adenocarcinom de intestin subțire sau de colon și de cancer de pancreas, plămâni, ovar, sân

și endometru. Este o tulburare moștenită autozomal dominant, care rezultă cel mai frecvent din mutațiile trunchiante ale unei gene a serinetreoninei kinazei de pe cromozomul 19p (STK11). Diagnosticul necesită două dintre următoarele trei caracteristici:

polipoza intestinului subțire

pigmentare mucocutanată

un istoric familial care sugerează o moștenire autosomal dominantă.

Diagnosticul poate fi pus prin teste genetice, dar acest lucru poate fi neconcludent, deoarece mutațiile în alte gene decât STK11 pot provoca tulburarea. Persoanele afectate trebuie supuse regulate la endoscopie superioară, colonoscopie și imagistică a intestinului subțire și a pancreasului. Polipii cu dimensiuni mai mari de 1 cm trebuie îndepărtați. Testicular

Fig. 22.60 Sindromul Peutz-Jeghers. Pigmentarea tipică a buzelor.

examinarea este esențială pentru bărbați, în timp ce femeile ar trebui să fie supuse examinării pelvine, frotiurilor cervicale și mamografiilor regulate. Rudele asimptomatice ale pacienților afectați ar trebui, de asemenea, să fie supuse unui screening.

Polipoza juvenila

În polipoza juvenilă (JPS), zeci până la sute de polipi hamartomatosi plini de mucus se găsesc în colorect. O treime din cazuri sunt moștenite în mod autosomal dominant și până la 20% dezvoltă cancer colorectal înainte de vârsta de 40 de ani. Criteriile de diagnostic sunt:

zece sau mai mulți polipi juvenili colonici

polipi juvenili în altă parte a intestinului sau

orice polipi la cei cu antecedente familiale.

Mutațiile liniei germinale în gena SMAD4 sunt adesea găsite, la fel ca și mutațiile PTEN. Colonoscopia cu polipectomie trebuie efectuată la fiecare 1-3 ani și colectomia luată în considerare pentru implicare extinsă.

Cancer colorectal

Deși relativ rar în țările în curs de dezvoltare, cancerul colorectal este a doua cea mai frecventă malignitate internă și a doua cauză de deces prin cancer în țările occidentale. În Marea Britanie, incidența este de 50-60 la 100 000, echivalent cu 30 000 de cazuri pe an. Afecțiunea devine din ce în ce mai frecventă peste vârsta de 50 de ani.

Fiziopatologia

Atât factorii de mediu, cât și cei genetici sunt importanți în carcinogeneza colorectală (Fig. 22.61). Factorii de mediu reprezintă 70% din toate cancerele colorectale „sporadice". Această cifră se bazează pe variația geografică largă a incidenței și scăderea riscului observată la migranții care se mută din țări cu risc ridicat în țări cu risc scăzut. Factorii dietetici sunt cei mai importanți și aceștia sunt rezumați în Caseta 22.89; alți factori de risc recunoscuți sunt enumerați în Caseta 22.90.

Dezvoltarea cancerului colorectal rezultă din acumularea de multiple mutații genetice care decurg din două căi majore: instabilitatea cromozomială și instabilitatea microsateliților (Fig. 22.62).

Instabilitate cromozomală. Apar mutații sau deleții ale porțiunilor de cromozomi, cu pierderea heterozigozității (LOH) și inactivarea genelor supresoare tumorale specifice. În LOH, o alelă a unei gene este ștearsă, dar inactivarea genei are loc numai atunci când o mutație ulterioară fără legătură afectează cealaltă alelă.

Instabilitatea microsateliților. Aceasta implică mutații ale liniei germinale la una dintre cele șase gene care codifică enzimele implicate în repararea erorilor care apar în mod normal în timpul replicării ADN (repararea nepotrivirii ADN); aceste gene sunt denumite hMSH2, hMSH6, hMLH1, hMLH3, hPMS1 și hPMS2. Erorile de replicare se acumulează și pot fi detectate în „microsateliții" secvențe repetitive de ADN. Apar și ele

în gene de reglare importante, rezultând un fenotip instabil genetic și acumularea de mutații somatice multiple în întregul genom care duc în cele din urmă la cancer. Câteva cancere sporadice se dezvoltă în acest fel, la fel ca majoritatea cazurilor de cancer de colon ereditar non-polipoz (HNPCC).

22.89 Factori de risc alimentar pentru cancerul colorectal

22.90 Factori de risc non-dietetici pentru cancerul colorectal

Condiții medicale

Adenoame colorectale (pag. 910)

Colita ulcerativă extinsă de lungă durată sau colita Crohn (p. 897), mai ales dacă este asociată cu colangita sclerozantă primară (PSC)

Ureterosigmoidostomie

Acromegalie

Radioterapia pelviană

Alții

Obezitatea și sedentarismul – pot fi legate de alimentație

Fumatul (risc relativ 1,5-3,0)

Alcool (asociere slabă)

Colecistectomie (efectul acizilor biliari în colonul drept)

Diabet zaharat de tip 2 (hiperinsulinemie)

Utilizarea aspirinei sau a AINS (inhibarea COX-2) și, probabil, a statinelor asociate cu risc redus

22.91 Criterii Amsterdam modificate* pentru cancerul de colon ereditar non-polipoz

Trei sau mai multe rude cu cancer de colon (cel puţin una de gradul I)

Cancer colorectal în două sau mai multe generaţii

Cel puţin un membru afectat sub 50 de ani

FAP exclus

*Aceste criterii sunt stricte și pot lipsi unele familii cu mutații. HNPCC ar trebui luată în considerare și la persoanele cu cancer colorectal sau endometrial sub 45 de ani.

Aproximativ 5-10% dintre cancerele de colon sunt cauzate de HNPCC. Genealogiile cu această tulburare au un mod autozomal dominant de moștenire și un istoric familial pozitiv de cancer de colon care apare la o vârstă fragedă. Riscul pe parcursul vieții la persoanele afectate este de 80%, cu o vârstă medie la dezvoltarea cancerului de 45 de ani. Spre deosebire de cancerul de colon sporadic, două treimi din tumori apar proximal. Criteriile de diagnostic sunt enumerate în Caseta 22.91. La un subgrup de pacienţi, există, de asemenea, o incidenţă crescută a cancerelor de endometru, ovar, tract urinar, stomac, pancreas, intestin subțire și SNC, legate de moștenirea diferitelor mutații ale genelor de reparare a nepotrivirii. Cei care îndeplinesc criteriile pentru HNPCC ar trebui să fie îndrumați pentru evaluarea pedigree, testarea genetică (vezi mai sus) și colonoscopie. Acestea ar trebui să înceapă în jur de 25 de ani sau cu 5-10 ani mai devreme decât cel mai tânăr caz de cancer din familie. Colonoscopia trebuie repetată la fiecare

2 ani dar, chiar și atunci, cancerele de interval mai pot apărea.

Un istoric familial de cancer colorectal poate fi obţinut la 20% dintre pacienţii care nu îndeplinesc criteriile pentru HNPCC. În aceste familii, riscul pe parcursul vieţii de a dezvolta cancer de colon este de 1 din 12 și, respectiv, de 1 din 6, atunci când una sau două rude de gradul întâi sunt afectate. Riscul este chiar mai mare dacă rudele au fost afectate la o vârstă fragedă. Genele responsabile pentru aceste cazuri sunt însă necunoscute. Majoritatea tumorilor provin din transformarea malignă a unui polip adenomatos benign. Peste 65%

apar în rectosigmoid și încă 15% reapar în cecum sau colon ascendent. Tumorile sincrone sunt prezente în

5% dintre pacienți. Răspândirea are loc prin peretele intestinal. Cancerele rectale pot invada viscerele pelvine și pereții laterali. Invazia limfatică este frecventă la prezentare, ca

22

Normal

Adenom precoce

Adenom intermediar

Adenom tardiv

Carcinom

Alte mutații

Independența ancorajului

Sinteza proteazei

Sinteza telomerazei

Rezistenta la multidrog

Evadarea sistemului imunitar

Fig. 22.62 Originea în mai multe etape a cancerului: evenimente moleculare implicate în carcinogeneza colorectală. (GTP = guanin trifosfat)

Dukes stadiul A

Prevalența

la diagnostic (%) 10 35 30

Supraviețuire de 5 ani

rata (%) > 90 65

30-35 < 5

Fig. 22.63 Clasificarea Dukes modificată și supraviețuirea în cancerul colorectal.

se răspândește atât prin circulația portală, cât și prin circulația sistemică pentru a ajunge la ficat și, mai rar, la plămâni. Stadiul tumorii la diagnostic este cel mai important determinant al prognosticului (Fig. 22.63).

Caracteristici clinice

Simptomele variază în funcție de locul carcinomului. În tumorile colonului stâng, sângerarea rectală proaspătă este frecventă și obstrucția apare precoce. Tumorile colonului drept se prezintă cu anemie din sângerare ocultă sau cu alterarea obiceiului intestinal, dar obstrucția

este o caracteristică tardivă. Durerea abdominală inferioară colicioasă este prezentă la două treimi dintre pacienți, iar sângerarea rectală apare la 50%. O minoritate prezintă caracteristici fie de obstrucție, fie de perforație, ducând la peritonită, abces localizat sau formare de fistulă. Carcinomul de rect provoacă, de obicei, sângerare precoce, descărcare de mucus sau o senzație de golire incompletă. Intre 10 si 20% dintre pacienti prezinta anemie feripriva sau scadere in greutate. La examinare, poate exista o masă palpabilă, semne de anemie sau hepatomegalie din metastaze. Tumorile rectale joase pot fi palpabile la examenul digital.

Investigatii

Colonoscopia este investigația de elecție deoarece este mai sensibilă și mai specifică decât clisma cu bariu. În plus, leziunile pot fi biopsie și polipii îndepărtați. Pacienții la care colonoscopia este incompletă și cei

care prezintă un risc crescut de complicații pot fi investigate prin colonografie CT (colonoscopia virtuală). Aceasta este o tehnică sensibilă și non-invazivă pentru diagnosticarea tumorilor și polipilor cu diametrul mai mare de 6 mm. Când a fost pus diagnosticul de cancer de colon, CT toracic, abdomen și pelvis trebuie efectuată ca o investigație de stadializare, în special pentru a detecta metastazele hepatice. RMN pelvin sau ecografia endoanală trebuie utilizate pentru stadializarea locală a cancerului rectal. Măsurarea nivelurilor serice de antigen carcinoembrionar (CEA) are o valoare limitată în diagnostic, deoarece valorile sunt normale la mulți pacienți, dar testarea CEA poate fi utilă în timpul urmăririi pentru a monitoriza prezența recidivei.

management

Chirurgie

Toți pacienții ar trebui să fie discutați la o întâlnire a echipei multidisciplinare. Pacienților cu cancer rectal local avansat ar trebui să li se ofere radioterapie neoadjuvantă sau chimioradioterapie pentru a crește șansa ulterioară de rezecție chirurgicală completă (R0). Un curs de radioterapie de 1 săptămână chiar înainte de intervenția chirurgicală reduce riscul de recidivă locală în cancerul rectal operabil. Tumoarea trebuie îndepărtată, împreună cu marginile de rezecție adecvate și ganglionii limfatici pericolici. Continuitatea trebuie restabilită prin anastomoză directă, acolo unde este posibil. Carcinoamele la 2 cm de marginea anală pot necesita rezecția abdominoperineală și formarea unei colostomii. Toți pacienții trebuie consiliați preoperator cu privire la posibila necesitate a unei stome. Excizia totală mezorectală (TME) reduce ratele de recurență și crește supraviețuirea în cancerul rectal. Boala metastatică limitată la ficat sau plămâni ar trebui luată în considerare pentru rezecție, deoarece aceasta poate fi potențial curativă dacă nu există cu adevărat nicio boală

în alte locuri. Postoperator, pacienții trebuie supuși colonoscopiei după 6-12 luni și apoi la 5 ani pentru a căuta recidive locale sau dezvoltarea de noi leziuni, care apar în 6% din cazuri.

Terapia adjuvantă

Aproximativ 30-40% dintre pacienți prezintă la prezentare afectarea ganglionilor (vezi Fig. 22.63) și, prin urmare, prezintă risc de recidivă. Cele mai multe recidive au loc în decurs de 3 ani de la diagnostic și afectează ficatul, plămânii, ganglionii limfatici la distanță și peritoneul. Chimioterapia adjuvantă cu 5-fluorouracil/acid folinic sau capecitabină, de preferință în combinație cu oxaliplatină, poate reduce riscul de recidivă la pacienții cu cancere Dukes în stadiul C și unele cancere Dukes B cu risc ridicat. Radioterapia postoperatorie reduce riscul de recidivă locală în cancerul rectal dacă sunt implicate marginile de rezecție operativă.

Atenuarea bolii avansate

Rezecția chirurgicală a tumorii primare este adecvată pentru unii pacienți cu metastaze pentru a trata obstrucția, sângerarea sau durerea. Chimioterapia paliativă cu 5-fluorouracil/acid folinic, capecitabină, oxaliplatină sau irinotecan îmbunătățește supraviețuirea. Pacienții cu boală metastatică avansată pot fi tratați cu anticorpi monoclonali utilizând bevacizumab sau cetuximab, fie singuri, fie împreună cu chimioterapie. Radioterapia pelviană este uneori utilă pentru simptomele rectale dureroase, cum ar fi durere, sângerare sau tenesmus sever. Terapia endoscopică cu laser sau inserarea unui stent metalic extensibil poate fi utilizată pentru a ameliora obstrucția (Fig. 22.64).

22.92 Testarea sângelui ocult din fecale (FOB) și mortalitatea prin cancer de colon

„Rezultatele combinate din patru studii randomizate controlate arată că participanții alocați pentru screening prin testarea FOB au avut o reducere cu 16% a riscului relativ de mortalitate prin cancer colorectal (RR 0,84, CI: 0,78-0,90). Când a fost ajustată pentru participarea la screening, a existat o reducere a riscului relativ de 25% (RR 0,75, CI: 0,66-0,84) pentru cei care au participat la cel puțin o rundă de screening FOB.

• Hewitson P, et al. Screening pentru cancerul colorectal folosind testul de sânge ocult în fecale, Hemoccult. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2007, numărul 1. Art. nu. CD001216; CD001216.pub2 (până în 2010).

Pentru mai multe informații: www.cochrane.org/cochrane-reviews

Prevenire și screening

Prevenția secundară are ca scop detectarea și îndepărtarea leziunilor într-un stadiu precoce sau pre-malign. Există mai multe metode potențiale:

Screening-ul pe bază de populație a persoanelor cu vârsta peste 50 de ani prin testarea regulată a sângelui ocult din fecale (FOB) reduce mortalitatea prin cancer colorectal (caseta

22.92) și crește proporția de cancere precoce detectate. Sensibilitatea și specificitatea acestor teste trebuie îmbunătățite.

Colonoscopia rămâne standardul de aur, dar este costisitoare și prezintă riscuri; multe țări nu dispun de resursele necesare pentru a oferi această formă de screening.

Sigmoidoscopia flexibilă este o opțiune alternativă și s-a demonstrat că reduce mortalitatea generală prin cancer colorectal cu aproximativ 35% (70% pentru cazurile care apar în rectosigmoid). Este recomandat

în SUA la fiecare 5 ani la toate persoanele cu vârsta peste 50 de ani.

Screeningul pentru pacienții cu risc ridicat prin analiză genetică moleculară este o perspectivă interesantă, dar nu este încă disponibilă.

Diverticuloza

Diverticulii sunt dobândiți și sunt cel mai frecvent în colonul sigmoid și descendent al persoanelor de vârstă mijlocie. Diverticulii asimptomatici (diverticuloza) sunt prezenti la peste 50% dintre persoanele cu varsta peste 70 de ani. Boala diverticulară simptomatică apare în 10-25% din cazuri, în timp ce diverticuloza complicată (diverticulită acută, abces pericolic, sângerare, perforație sau stricturi) este mai puțin frecventă.

Fiziopatologia

O dietă rafinată pe tot parcursul vieții, cu o deficiență relativă de fibre este considerată responsabilă, iar afecțiunea este rară la populațiile cu un aport ridicat de fibre alimentare, cum ar fi în Asia, unde afectează mai des partea dreaptă a colonului. Se postulează că scaunele cu volum mic necesită presiuni intracolonice mari pentru propulsie și acest lucru duce la hernia mucoasei între taeniae coli (Fig. 22.65). Diverticulii constau din proeminențe ale mucoasei acoperite de peritoneu. Există de obicei hipertrofie a stratului muscular circular. Se crede că inflamația este rezultatul impactului diverticulilor cu fecoliți. Aceasta se poate rezolva spontan sau poate evolua pentru a provoca hemoragie, perforație, abces local

Fig. 22.65 Colonul uman în diverticuloză. Peretele colonului este slab între tenii. Vasele de sânge care alimentează colonul străpunge mușchiul circular și îl slăbesc și mai mult prin formarea de tuneluri. Diverticulii apar de obicei prin aceste puncte de cea mai mică rezistență.

formare, fistulă și peritonită. Atacurile repetate de inflamație duc la îngroșarea peretelui intestinal, îngustarea lumenului și eventual obstrucție.

Caracteristici clinice

Simptomele sunt de obicei rezultatul constipației sau spasmului asociat. Durerea colică este suprapubiană sau resimțită în fosa iliacă stângă. Colonul sigmoid poate fi palpabil și, în atacurile de diverticulită, există sensibilitate locală, pază, rigiditate ('apendicita stângă') și uneori o masă palpabilă. În timpul acestor episoade, pot apărea diaree, sângerare rectală sau febră. Diagnosticul diferențial include cancerul colorectal, colita ischemică, boala inflamatorie intestinală și infecția. Boala diverticulară poate fi complicată de perforație, abces pericolic, formare de fistulă (de obicei colovezicală) sau sângerare rectală acută. Aceste complicații sunt mai frecvente la pacienții care iau AINS sau aspirină. După un atac de diverticulită, rata de recurență este de aproximativ 3% pe an. Peste 10-30 de ani pot apărea perforații, obstrucții sau sângerări, fiecare afectând 5% dintre pacienți.

Investigatii

Investigațiile sunt de obicei efectuate pentru a exclude neoplazia colorectală. Clisma cu bariu poate fi folosită pentru a confirma prezența diverticulilor (vezi Fig. 22.11C, p. 847), a stricturilor și a fistulelor. Dacă se efectuează studii cu bariu, este necesară și sigmoidoscopia flexibilă pentru a exclude un neoplasm coexistent, care este ușor de omis radiologic. In diverticuloza severa, colonoscopia necesita expertiza si prezinta risc de perforare. CT este utilizat pentru evaluarea complicațiilor, cum ar fi perforația sau abcesul pericolic.

management

Boala diverticulară care este asimptomatică și descoperită întâmplător nu necesită tratament. Constipația poate fi ameliorată printr-o dietă bogată în fibre, cu sau fără a

laxativ de volum (coaja de ispaghula, 1-2 plicuri pe zi), luat cu multe lichide. Laxativele stimulatoare (vezi caseta 22.93 de mai jos) trebuie evitate. Antispasticele pot ajuta uneori. Crizele acute de diverticulită trebuie tratate cu 7 zile de metronidazol (400 mg de 3 ori pe zi pe cale orală), împreună cu co-amoxiclav (500/125 mg de 4 ori pe zi). Cazurile severe necesită lichide intravenoase, antibiotice intravenoase, analgezie și aspirație nazogastrică, dar studiile randomizate nu arată niciun beneficiu de pe urma rezecției acute în comparație cu managementul conservator, iar intervenția chirurgicală de urgență este rezervată hemoragiei sau perforațiilor severe. Drenajul percutan al abceselor paracolice acute poate fi eficient și evită necesitatea unei intervenții chirurgicale de urgență. Pacienții care au crize repetate de obstrucție trebuie să fie supuși unei intervenții chirurgicale elective odată ce episodul acut s-a stabilit, pentru a rezeca segmentul intestinal afectat cu restabilirea continuității prin anastomoză primară.

Constipație și tulburări ale defecației

Abordarea clinică a pacienților cu constipație și etiologia acesteia au fost descrise la pagina 860.

Constipație simplă

Constipația simplă este extrem de frecventă și nu înseamnă o boală organică subiacentă. De obicei răspunde la creșterea fibrelor alimentare sau la utilizarea agenților de încărcare; un aport adecvat de lichide este de asemenea esențial. Sunt disponibile multe tipuri de laxative, iar acestea sunt enumerate în Caseta 22.93.

Constipație idiopatică severă

Acest lucru apare aproape exclusiv la femeile tinere și începe adesea în copilărie sau adolescență. Cauza este necunoscută, dar unele au „tranzit lent" cu activitate motorie redusă în colon. Alții au „defecație obstrucționată", rezultată din contracția inadecvată a sfincterului anal extern și a mușchiului puborectal (anism). Afecțiunea este adesea rezistentă la tratament. Agenții de volum pot exacerba simptomele, dar agenții procinetici sau soluțiile echilibrate de polietilen glicol „3350" beneficiază unii pacienți cu tranzit lent. Supozitoarele cu glicerol și tehnicile de biofeedback sunt folosite pentru cei cu defecație obstrucționată. Alții beneficiază de agenți precum prucalopridă sau linaclotida. Rareori, colectomia subtotală poate fi necesară ca ultimă soluție.

22,93 Laxative

Impactul fecal

În impactul fecal, o masă mare și tare de scaun umple rectul. Acest lucru tinde să apară la pacienții cu dizabilități, imobili sau instituționalizați, în special vârstnicii fragili sau cei cu demență. Medicamentele constipatoare, neuropatia autonomă și afecțiunile anale dureroase contribuie și ele. Megacolonul, obstrucția intestinală și infecțiile tractului urinar pot apărea. Ocazional, se observă perforații și sângerări din ulcerația indusă de presiune. Tratamentul presupune hidratare adecvată și dezimpactare digitală atentă după înmuierea scaunului impactat cu clisme cu ulei de arahide. Stimulantele trebuie evitate.

Melanoza coli și sindroamele de abuz laxative

Consumul pe termen lung de laxative stimulatoare duce la acumularea de pigment de lipofuscină în macrofage din lamina propria. Acest lucru conferă o decolorare maro mucoasei colonului, adesea descrisă ca asemănătoare cu „piele de tigru". Afecțiunea este benignă și se rezolvă atunci când laxativele sunt oprite. Utilizarea prelungită a laxativelor poate duce rareori la megacolon sau „colon catartic", în care clisma cu bariu demonstrează o mucoasă lipsită de caracteristici, pierderea haustrei și scurtarea intestinului. Utilizarea incorectă a laxativelor este o afecțiune psihiatrică întâlnită la femeile tinere, dintre care unele au antecedente de bulimie sau anorexie nervoasă (pag. 255 și 256). Ei se plâng de diaree apoasă refractară. Utilizarea laxativelor este de obicei refuzată și poate continua, chiar și atunci când pacienții sunt supuși investigațiilor. Screeningul urinei pentru laxative poate dezvălui diagnosticul.

boala Hirschsprung

Această boală se caracterizează prin constipație și dilatarea colonului (megacolon) din cauza absenței congenitale a celulelor ganglionare din intestinul gros. Incidența este de aproximativ 1: 5000. Aproximativ o treime dintre pacienți au un istoric familial pozitiv și, în aceste familii, boala este moștenită într-o manieră autosomal dominantă cu penetranță incompletă. Aproximativ 50% din cazurile familiale și 15% din cazurile sporadice au mutații care afectează proto-oncogena RET, care este, de asemenea, implicată în neoplazia endocrină multiplă de tip 2 (MEN 2) (p. 795). Spre deosebire de MEN 2, care este cauzată de activarea mutațiilor RET, boala Hirschprung este cauzată de mutații cu pierdere a funcției. Deși RET este cea mai importantă genă de susceptibilitate, unii pacienți cu mutații RET nu dezvoltă boală clinică și au fost identificate mutații în alte gene care interacționează pentru a provoca boala. Toate genele sunt implicate în boala Hirschprung sunt implicate în reglarea neurogenezei enterice, iar mutațiile provoacă eșecul migrării neuroblastelor în peretele intestinal în timpul embriogenezei. Celulele ganglionare sunt absente din plexurile nervoase, cel mai frecvent într-un segment scurt al rectului și/sau colonului sigmoid. Ca urmare, sfincterul anal intern nu reușește să se relaxeze. Constipația, distensia abdominală și vărsăturile apar de obicei imediat după naștere, dar câteva cazuri nu apar decât în copilărie sau adolescență. Rectul este gol la examinarea digitală.

Clisma cu bariu prezintă un rect mic și o dilatație a colonului deasupra segmentului îngustat. Biopsiile cu grosimea completă sunt necesare pentru a demonstra plexurile nervoase și

confirmă absența celulelor ganglionare. Se folosesc și colorații histochimice pentru acetilcolinesterază. Manometria anorectală demonstrează incapacitatea rectului de a se relaxa cu distensia balonului. Tratamentul presupune rezecția segmentului afectat.

Megacolon dobândit

Acest lucru se poate dezvolta în copilărie ca urmare a reținerii voluntare a scaunului în timpul antrenamentului la toaletă. În astfel de cazuri, se prezintă după primul an de viață și se deosebește de boala Hirschsprung prin nevoia de a face nevoile și prezența scaunului în rect. De obicei răspunde la laxative osmotice.

La adulți, megacolonul dobândit are mai multe cauze. Este observată la pacienții depresivi sau dementați, fie ca parte a afecțiunii, fie ca efect secundar al medicamentelor antidepresive. Utilizarea greșită prelungită a laxativelor stimulatoare poate provoca degenerarea plexului mienteric, în timp ce întreruperea inervației senzoriale sau motorii poate fi responsabilă într-o serie de tulburări neurologice. Pacienții care iau doze mari de analgezice opioide pot dezvolta un megacolon: așa-numitul „sindrom intestinal narcotic". Sclerodermia și hipotiroidismul sunt alte cauze recunoscute.

Majoritatea pacienților pot fi tratați conservator prin tratamentul cauzei subiacente, diete cu conținut ridicat de reziduuri, laxative și utilizarea judicioasă a clismelor. Prokinetica este

de ajutor la o minoritate de pacienți. Colectomia subtotală este o ultimă soluție pentru pacienții cei mai grav afectați.

Pseudo-obstrucție acută a colonului

Pseudo-obstrucția acută a colonului (sindromul Ogilvie) are multe cauze (caseta 22.95) și se caracterizează prin apariția bruscă a măririi masive, nedureroase, a colonului proximal; nu există caracteristici ale obstrucției mecanice. Zgomotele intestinale sunt normale sau ascuțite, mai degrabă decât absente. Lăsată netratată, poate evolua spre perforație, peritonită și moarte.

Razele X abdominale arată dilatarea colonului cu aer care se extinde către rect. Diametrul cecal mai mare decât

Evaluare: o atenție deosebită trebuie acordată imobilității, aportului de lichide și fibre alimentare, drogurilor și depresiei.

Imobilitatea: predispune la constipatie prin cresterea timpului de tranzit colonic; cu cât aceasta este mai lungă, cu atât este mai mare absorbția de lichid și scaunul este mai dur.

Agenți de încărcare: pot înrăutăți situația la pacienții cu timpi de tranzit lenți și ar trebui evitați.

• Diareea de revărsare: dacă se dezvoltă impactul fecal, poate apărea o diaree de revărsare paradoxală. Dacă se administrează agenți antidiareici, impactul de bază se poate agrava și poate duce la complicații grave, cum ar fi ulcerația stercorală și sângerarea.

10 cm este asociat cu un risc ridicat de perforare. Clismele cu bariu cu un singur contrast sau solubile în apă demonstrează absența obstrucției mecanice.

Managementul constă în tratarea tulburării de bază și corectarea oricăror anomalii biochimice. Anticolinesteraza, neostigmina, este eficientă în creșterea activității parasimpatice și a motilității intestinale. Decompresia, fie cu un tub rectal, fie prin colonoscopie, poate fi eficientă, dar trebuie repetată până când starea se rezolvă. În cazurile severe, este necesară o cecostomie defuncțională chirurgicală sau fluoroscopică.

Tulburări anorectale

Incontinență fecală

Controlul normal al incontinenței anale este descris la pagina 844. Cauzele comune ale incontinenței sunt enumerate în Caseta 22.96. Pacienții cu risc ridicat includ persoanele în vârstă fragile, femeile după naștere și cei cu tulburări neurologice/coloanei vertebrale severe, dificultăți de învățare sau tulburări cognitive.

Pacienții sunt adesea jenați să recunoască incontinență și se pot plânge doar de „diaree". O anamneză și o examinare atentă, în special a anorectului și a perineului, pot ajuta la stabilirea cauzei de bază. Ecografia endoanală este valoroasă pentru definirea integrității sfincterelor anali, în timp ce fiziologia ano-rectală și proctografia RM sunt de asemenea investigații utile.

management

Acest lucru este adesea foarte dificil. Tulburările de bază trebuie tratate, iar diareea trebuie tratată cu loperamidă, difenoxilat sau codeină fosfat. Trebuie acordată atenție unei alimentații adecvate și unui aport adecvat de lichide. Exercițiile pentru podeaua pelvină, biofeedback și tehnicile de reeducare a intestinului îi ajută pe unii pacienți, iar cei cu defecte confirmate ale sfincterului anal pot beneficia de operațiile de reparare a sfincterului. Acolo unde repararea sfincterului nu este adecvată, se efectuează o încercare de stimulare a nervului sacral în vederea inserării unui stimulator permanent, dar, dacă nu are succes, poate fi posibilă crearea unui neosfincter, prin graciloplastie sau printr-un sfincter anal artificial.

22.96 Cauzele incontinenței fecale

Traumatisme obstetricale: naștere, histerectomie

Diaree severă

Impactul fecal

Anomalii ano-rectale congenitale

Boala anorectală: hemoroizi, prolaps rectal, boala Crohn

Tulburări neurologice: leziuni ale măduvei spinării sau cauda equina, demență

hemoroizi

Hemoroizii (cunoscuți în mod obișnuit ca pile) apar din congestia plexurilor venoase interne și/sau externe din jurul canalului anal. Sunt extrem de frecvente la adulți. Etiologia este necunoscută, deși sunt asociate cu constipație și efort și se pot dezvolta pentru prima dată în timpul sarcinii. Pilotele de gradul I sângerează, în timp ce grămezii de gradul II prolapsează dar

se retrage spontan. Piloții de gradul trei sunt cei care necesită înlocuire manuală după prolapsare. Sângerarea rectală roșie aprinsă apare după defecare. Alte simptome includ durere, prurit ani și scurgeri de mucus. Tratamentul implică măsuri de prevenire a constipației și a încordării. Ligarea cu bandă este eficientă pentru mulți, dar o minoritate de pacienți necesită hemoroidectomie, care este de obicei curativă. Recent, procedurile de operație de ligatură a arterei hemoroidale (HALO) au fost dezvoltate și pot înlocui intervenția chirurgicală. HALO presupune utilizarea ultrasunetelor Doppler pentru a identifica toate arterele care hrănesc hemoroizii și ligaturarea acestora.

Prurit ani

Acest lucru este obișnuit și poate proveni din mai multe cauze (caseta 22.97), dintre care majoritatea duc la contaminarea pielii perianale cu conținutul fecal.

Mâncărimea poate fi severă și are ca rezultat un ciclu mâncărime-zgârietură-mâncărime care exacerba problema. Când nu se găsește nicio cauză de bază, toate unguentele și cremele de barieră locale trebuie oprite. O bună igienă personală este esențială, cu spălare atentă după defecare. Zona perineală trebuie păstrată uscată și curată. Laxativele care formează vrac pot reduce murdăria fecală.

Condiții ano-rectale locale

Sindromul ulcerului rectal solitar

Acest lucru este cel mai frecvent la adulții tineri și apare pe peretele rectal anterior. Se crede că rezultă din traumatisme cronice localizate și/sau ischemie asociate cu funcția puborectală dezordonată și prolapsul mucoasei. Ulcerul este observat la sigmoidoscopie și biopsiile arată o acumulare caracteristică de colagen.

Simptomele includ sângerări minore și mucus pe rect, tenesmus și dureri perineale. Tratamentul este adesea dificil, dar evitarea forței la defecare este importantă și tratamentul constipației poate ajuta. Prolapsul mucoasei marcat este tratat chirurgical.

Fisura anale

În această problemă comună, afectarea traumatică sau ischemică a mucoasei anale are ca rezultat o ruptură superficială a mucoasei, cel mai frecvent în linia mediană posterior. Spasmul sfincterului anal intern exacerba starea. Durerea severă apare la defecare și pot apărea sângerări minore, secreții de mucus și prurit. Pielea poate fi indurata și este obișnuită o etichetă cutanată edematoasă, sau „grămadă santinelă”, adiacentă fisurii.

Evitarea constipației cu laxative care formează vrac și aportul crescut de lichide este importantă. Relaxarea sfincterului intern este mediată în mod normal de oxid nitric, iar trinitratul de gliceril 0,2%, care donează oxid nitric și îmbunătățește fluxul sanguin al mucoasei, este eficient la 60-80% dintre pacienți. Ca alternativă se poate folosi crema Diltiazem (2%). Cazurile rezistente pot răspunde la injectarea toxinei botulinice în sfincterul anal intern pentru a induce relaxarea. Dilatarea manuală sub anestezie duce la incontinență pe termen lung și nu trebuie luată în considerare. Majoritatea cazurilor pot fi tratate fără intervenție chirurgicală, dar în cazul în care aceste măsuri eșuează, vindecarea poate fi realizată chirurgical prin sfincterotomie anală internă laterală sau anoplastie de avansare.

Abcese anorectale și fistule

Abcesele perianale se dezvoltă între sfincterul anali intern și extern și pot indica pielea perianală. Abcesele ischiorectale apar lateral de sfincterele din fosa ischiorectală. Acestea rezultă de obicei din infecția glandelor anale cu bacterii intestinale normale. Boala Crohn (p. 897) este uneori responsabilă.

Pacienții se plâng de durere perianală extremă, febră și/sau scurgere de puroi. Ruptura spontană poate duce la dezvoltarea fistulelor. Acestea pot fi superficiale sau pot trece prin sfincterele anali pentru a ajunge la rect. Abcesele sunt drenate chirurgical și fistulele superficiale sunt deschise cu grijă pentru a evita deteriorarea sfincterului.

Boli ale cavității peritoneale

Peritonită

Peritonita chirurgicală apare ca urmare a unei rupturi de viscos (pentru detalii vezi textul însoțitor al acestei cărți, Principii și practica chirurgiei). Peritonita poate complica și ascită în bolile hepatice cronice (peritonita bacteriană spontană, p. 941) sau poate apărea la copii în absența ascitei, din cauza infecției cu Streptococcus pneumoniae sau streptococi Ș-hemolitici (p. 331).

Peritonita chlamidială este o complicație a bolii inflamatorii pelvine (p. 422). Pacientul prezintă durere în cadranul superior drept, pirexie și frecare hepatică (sindromul Fitz-Hugh-Curtis). Tuberculoza poate provoca peritonită și ascită (p. 688).

Tumori

Cel mai frecvent este adenocarcinomul secundar din ovar sau tractul gastrointestinal. Mezoteliomul este o tumoră rară care complică expunerea la azbest. Se prezinta ca o masa abdominala difuza, datorita infiltratiei omentale, si cu ascita. Prognosticul este extrem de prost.

Alte tulburări

Endometrioza

Țesutul endometrial ectopic poate deveni încorporat pe aspectul seros al intestinului, cel mai frecvent în sigmoid și rect. Mucoasa de deasupra este de obicei

intact. Înghițirea și inflamația ciclică duc la durere, sângerare, diaree, constipație și aderențe sau obstrucție. Durerea de spate este frecventă. Debutul este de obicei între 20 și 45 de ani și este mai frecvent la femeile nulipare. Examenul bimanual poate evidenția noduli sensibili în punga de Douglas. Studiile endoscopice dezvăluie diagnosticul doar dacă este efectuat în timpul menstruației, când este evidentă o masă albăstruie cu mucoasa suprapusă intactă. La unii pacienți este necesară laparoscopia. Opțiunile de tratament includ diatermia laparoscopică și terapia hormonală cu progestogeni (de exemplu noretisteron), analogi ai hormonilor eliberatori de gonadotrofine sau danazol.

Pneumatoza cistoida intestinală

În această afecțiune rară, multiple chisturi submucoase umplute cu gaz căptușesc pereții colonului și a intestinului subțire. Cauza este necunoscută, dar afecțiunea poate fi observată la pacienții cu boală cardiacă sau pulmonară cronică, obstrucție pilorică, sclerodermie sau dermatomiozită. Majoritatea pacienților sunt asimptomatici, deși pot exista crampe abdominale, diaree, tenesmus, sângerare rectală și secreții de mucus. Chisturile sunt recunoscute la sigmoidoscopie, radiografii abdominale simple sau clisma baritată. Terapiile raportate a fi eficiente includ oxigen prelungit cu debit mare, diete elementare și antibiotice.

Informații suplimentare și mulțumiri

Cărți și articole de jurnal

Canard JM, Letard JC, Palazzo L, Penman I, Lennon AM. Endoscopia gastrointestinală în practică. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2011.

Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Boala gastrointestinală și hepatică a lui Sleisenger și Fordtran. a 9-a edn. Philadelphia: Saunders; 2010.

Site-uri web

www.bsg.org.uk Societatea Britanică de Gastroenterologie. www.coeliac.org.uk Celiac Marea Britanie.

www.ecco-ibd.eu Organizația Europeană pentru Boală Crohn și Colită. www.gastro.org Asociația Americană de Gastroenterologie și Fundația Americană pentru Sănătatea Digestivă.

www.isg.org.in Societatea Indiană de Gastroenterologie. www.nacc.org.uk Crohn and Colita UK.

Recunoașterea figurii

Fig. 22.39AB Hayes P, Simpson K. Gastroenterologie și boala ficatului. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995; drepturi de autor Elsevier.

QM Anstee
DEJ Jones

Boala hepatică și a căilor biliare

23

EXAMENUL CLINIC AL ABDOMENULUI PENTRU BOLI HEPATICE SI BILIARE

Xantelasma și o
scleră cu icter la un pacient
cu colestază cronică

Mâinile

Clubbing Contractura lui Dupuytren Leuconychia Echimoze Tremor de clape (encefalopatie hepatică)

Neîngrijit Miros de alcool sau encefalopatie Scădere în greutate

Urme de zgârietură de la mâncărime

A Aspirație de lichid ascitic

Hepatomegalie Splenomegalie Ascita

Vezica biliară palpabilă Băiat hepatic (rar) Tumoră

Inseruri (Spider naevi) Din Hayes și Simpson 1995; (Aspirația) Strachan 2008; (Eritem palmar) Martin 2011 - vezi p. 988.

Examenul clinic al abdomenului pentru boli hepatice și biliare

Istoricul și semnificația semnelor abdominale

Prezentarea caracteristicilor clinice ale bolii hepatice

Caracteristicile prezentării bolii hepatice reprezintă efecte combinate ale:

Insuficiența funcției hepatice și sechelele metabolice ale acesteia

Icter (eșecul clearance-ului bilirubinei)

Encefalopatie (eșecul clearance-ului produselor secundare ale metabolismului)

Sângerare (afectarea sintezei hepatice a factorilor de coagulare)

Hipoglicemie

Prezența continuă a factorilor etiologici (de exemplu alcool)

Efectele agentului etiologic, de exemplu, intoxicație, sevraj, tulburări cognitive versus

Efectele leziunii hepatice cauzate de agent, de exemplu encefalopatie

Efectele leziunilor hepatice cronice (> 6 luni)

Stare catabolică (± alimentație proastă)

Subțierea pielii („piele de bani de hârtie")

Pierderea volumului muscular

leuconichie

Sinteza de albumină afectată

Reducerea presiunii oncotice (contribuie la ascită)

Clearance-ul aldosteronului redus

retenție de Na+ (contribuie la ascită)

Clearance-ul redus al estrogenului

Feminizare ușoară a bărbaților (căderea părului corporal, ginecomastie)

Evaluarea encefalopatiei

Tremur zguduitor. Mișcările sacadate înainte la fiecare 5-10 secunde când brațele sunt întinse și mâinile sunt flexate dorsal sugerează encefalopatie hepatică. Mişcările sunt mai aspre decât cele observate în tremor.

[5] Evaluarea dimensiunii ficatului

Evaluarea clinică a hepatomegaliei este importantă în diagnosticarea bolii hepatice.

Începeți în fosa iliacă dreaptă.

Progresează în sus pe abdomen 2 cm cu fiecare respirație (prin gura deschisă).

Confirmați marginea inferioară a ficatului prin percuție.

Detectați dacă neted sau neregulat, fraged sau nelicita; constata forma.

Identificați marginea superioară prin percuție.

(23)

Sfârşit

(25)

Test de conectare a numărului. Aceste 25 de cercuri numerotate pot fi unite în mod normal în 30 de secunde. Observațiile în serie pot oferi informații utile atâta timp cât poziția numerelor este variată pentru a evita ca pacientul să-și învețe tiparul.

Ascita

Doctor

Pacient

7 6 5

Apraxie constructivă. Desenarea stelelor și a ceasurilor poate dezvălui o anomalie marcată.

ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE FUNCȚIONALĂ

Anatomie aplicată

Structura normală a ficatului și alimentarea cu sânge

Ficatul cântărește 1,2-1,5 kg și are multiple funcții, inclusiv roluri cheie în metabolism, controlul infecției, eliminarea toxinelor și a subproduselor metabolice. În mod clasic, este împărțit în lobi stângi și drepti de ligamentul falciform, dar o diviziune funcțională mai utilă este în hemilivers drept și stâng, pe baza aportului de sânge (Fig. 23.1). Acestea sunt împărțite în continuare în opt segmente în funcție de subdiviziunile hepatice și

Hemiverul drept Hemiliverul stâng (RHL)   (LHL)

- Vena portă = Vena hepatică

Fig. 23.1 Aportul de sânge hepatic.vene portale. Fiecare segment are propria sa ramură a arterei hepatice și a arborelui biliar. Anatomia segmentară a ficatului are o influență importantă asupra imagisticii și tratamentului tumorilor hepatice, având în vedere utilizarea tot mai mare a rezecției chirurgicale. Un segment hepatic este alcătuit din mai multe unități mai mici cunoscute sub numele de lobuli, compuse dintr-o venă centrală, sinusoide radiante separate între ele prin plăci cu celule

hepatice individuale (hepatocite) și tracturi portale periferice. Unitatea funcțională a ficatului este acinul hepatic (Fig. 23.2).

Sângele curge în acin printr-o singură ramură a venei porte și a arterei hepatice situate central în tracturile porte. Sângele curge spre exterior de-a lungul sinusoidelor hepatice într-unul dintre câţiva afluenţi ai venei hepatice la periferia acinului. Bila, formată prin excreţia activă şi pasivă de către hepatocite în canale numite colangiole care se află între ele, curge în sens opus față de periferia acinului. Colangiolii converg în căile biliare interlobulare din căile porte. Hepatocitele din fiecare acinus se află în trei zone, în funcție de poziția lor față de tractul portal. Cei din zona 1 sunt cel mai aproape de ramurile terminale ale venei porte și ale arterei hepatice și sunt aprovizionați bogat cu sânge oxigenat și sânge care conține cea mai mare concentrație de nutrienți și toxine. Dimpotrivă, hepatocitele din zona 3 sunt cele mai îndepărtate de tractul portal și cele mai apropiate de venele hepatice și, prin urmare, sunt relativ hipoxice și expuse la concentrații mai scăzute de nutrienți și toxine în comparație cu zona 1. Modelele diferite de perfuzie și expunere la toxine și, prin urmare, vulnerabilitatea hepatocitelor din diferite zone contribuie la natura injuriei hepatice adesea neregulate.

Celulele hepatice

Hepatocitele cuprind 80% din celulele hepatice. Restul de 20% sunt celulele endoteliale care căptușesc sinusoidele,

Dreapta Stânga canal hepatic canal hepatic Ficat

Vena portă<

Artera hepatică^

Duc biliar

Canalul hepatic comun

Canalul biliar comun

[C Acin hepatic

Vena portală

Vena centrală

Artera hepatică

Pancreas

Canalul biliar

Zona 2

Vezica biliară \ Canalul cistic

Canalul pancreatic

Sfincterul lui Oddi

Zona 1 I

(perivenos);

Aport bun de O2 I Gluconeogeneza I Formarea sărurilor biliare I

'— Sinusoid

Zona I 3 (pericentrală)

I Mono-oxigenare I Glicoliza

I Lipoliza Glucuronidare

Fig. 23.2 Structura și microstructura ficatului. A] Anatomia ficatului care arată relația cu pancreasul, căile biliare și duodenul. [B] Lobul hepatic. C] Acin hepatic.

paturi capilare în organism prin faptul că nu există membrană bazală. Celulele endoteliale au spații între ele (fenestrae) de aproximativ 0,1 microni în diametru, permițând curgerea liberă a fluidelor și a particulelor către hepatocite. Hepatocitele individuale sunt separate de sinusoidele cu scurgeri prin spațiul Disse, care conține celule stelate care stochează vitamina A și joacă un rol important în reglarea fluxului sanguin la ficat. Ele pot fi, de asemenea, active imunologic și joacă un rol în contribuția ficatului la apărarea împotriva agenților patogeni. Rolul cheie al celulelor stelate în ceea ce privește patologia este în dezvoltarea fibrozei hepatice, precursorul cirozei. Ele suferă activare ca răspuns la citokinele produse în urma leziunilor hepatice, diferențierea în miofibroblaste, care sunt producătorii majori ai matricei bogate în colagen care formează țesut fibros (Fig. 23.4).

Aprovizionarea cu sânge

Ficatul este unic ca organ, deoarece are perfuzie dublă, primind cea mai mare parte a aportului său prin vena portă, care drenează sângele din intestin prin circulația splanhnică și este calea principală pentru traficul de nutrienți către ficat și o minoritate din artera hepatică. Contribuția venoasă portală este de 50-90%. Sistemul dublu de perfuzie și contribuția variabilă din vena portă și artera hepatică pot avea efecte importante asupra expresiei clinice a ischemiei hepatice (care prezintă de obicei un model mai puțin dramatic decât

Fig. 23.4 Mecanisme patogene în fibroza hepatică. Activarea celulelor stelate are loc sub influența citokinelor eliberate de alte tipuri de celule în ficat, inclusiv hepatocite, celule Kupffer (macrofage tisulare), trombocite și limfocite. Odată ce celulele stelate devin activate, ele își pot perpetua propria activare prin sinteza factorului de creștere transformator-beta (TGF-P1) și a factorului de creștere derivat din trombocite (PDGF) prin bucle autocrine. Celulele stelate activate produc TGF-p1, stimulând producția de matrice de colagen, precum și inhibitori ai descompunerii colagenului. Inhibitorii defalcării colagenului, metaloproteinaza matricei 2 și 9 (MMP2 și MMP9), sunt inactivați la rândul lor de inhibitorii tisulari TIMP1 și TIMP2, care sunt crescuti în fibroză. Inflamația contribuie, de asemenea, la fibroză, cu profilul de citokine produs de limfocitele Th2, cum ar fi interleukina-6 și 13 (IL-6 și IL-13). Celulele stelate activate produc, de asemenea, endotelina 1 (ET1), care poate

contribui la hipertensiunea portală. (EGF = factor de creștere epidermic; IGF1 = factor de creștere asemănător insulinei 1; ROS = specii reactive de oxigen).

ischemie în alte organe, fapt care poate duce uneori la omiterea ei clinic) și poate ridica provocări practice în chirurgia transplantului hepatic.

Sistemul biliar și vezica biliară

Hepatocitele furnizează forța motrice pentru fluxul biliar prin crearea gradienților osmotici ai acizilor biliari, care formează micelii în bilă (fluxul biliar dependent de acidul biliar) și a sodiului (fluxul biliar independent de acidul biliar). Bila este secretată de hepatocite și curge

de la colangiole la canaliculele biliare. Canaliculele se unesc pentru a forma canale biliare intrahepatice mai mari, care la rândul lor se unesc pentru a forma canalele hepatice drepte și stângi. Aceste canale se unesc pe măsură ce ies din ficat pentru a forma canalul hepatic comun, care devine canalul biliar comun după ce se unește cu canalul cistic (vezi Fig. 23.2). Canalul biliar comun are aproximativ 5 cm lungime și 4-6 mm lățime. Porțiunea distală a ductului trece prin capul pancreasului și se unește de obicei cu ductul pancreatic înainte de a intra în duoden prin sfincterul ampular (sfincterul lui Oddi). Trebuie remarcat, totuși, că anatomia căii biliare comune inferioare poate varia foarte mult. Presiunea canalului biliar comun este menținută prin contracția ritmică și relaxarea sfincterului lui Oddi; această presiune depășește presiunea vezicii biliare în starea de post, astfel încât bila se scurge în mod normal în vezica biliară, unde este concentrată de zece ori prin resorbția apei și a electroliților.

Vezica biliară este un sac în formă de para care se află în mod obișnuit sub hemiverul drept, cu fundul său situat anterior, în spatele vârfului cartilajului al 9-lea costal. Variația anatomică este frecventă și trebuie luată în considerare atunci când se evaluează clinic și radiologic pacienții. Funcția vezicii biliare este de a concentra și de a oferi un rezervor pentru bilă. Tonusul vezicii biliare este menținut prin activitatea vagală, iar colecistochinina eliberată din mucoasa duodenală în timpul hrănirii provoacă contracția vezicii biliare și reduce presiunea sfincterului, astfel încât bila să curgă în duoden. Corpul și gâtul vezicii biliare trec postero-medial spre porta hepatis, iar ductul cistic îl unește apoi cu ductul hepatic comun. Mucoasa ductului cistic are pliuri proeminente semilunare (valve ale lui Heister), dându-i un aspect de margele la colangiografie.

Funcția hepatică

Metabolismul carbohidraților, aminoacizilor și lipidelor

Ficatul joacă un rol central în metabolismul carbohidraților, lipidelor și aminoacizilor și este, de asemenea, implicat în metabolizarea medicamentelor și a toxinelor din mediu (Fig. 23.5). Un rol important și din ce în ce mai recunoscut pentru ficat este în integrarea căilor metabolice, reglând răspunsul organismului la hrănire și înfometare. Anomaliile căilor metabolice și reglarea acestora pot juca un rol important atât în bolile hepatice (de exemplu, boala ficatului gras non-alcoolic (NAFLD)), cât și în bolile care nu sunt considerate în mod convențional drept boli ale ficatului (cum ar fi diabetul zaharat de tip II și erorile înnăscute ale metabolismului). Hepatocitele au căi specifice pentru a gestiona fiecare dintre nutrienții absorbiți din intestin și transportați la ficat prin vena portă.

Factori de coagulare Factori de complement Haptoglobină Caeruloplasmin Transferrin Inhibitori de protează, de exemplu a1-antitripsină

Funcții imune

Celule locale (celule Kupffer) Factori înnăscuți (defensine etc.)

Depozitare

Fier

Cupru

Vitaminele A, D și B12

Fig. 23.5 Funcții importante ale ficatului.

Aminoacizii din proteinele dietetice sunt utilizați pentru sinteza proteinelor plasmatice, inclusiv albumina. Ficatul produce 8-14 g de albumină pe zi, iar aceasta joacă un rol critic în menținerea presiunii oncotice în spațiul vascular și în transportul moleculelor mici precum bilirubina, hormonii și medicamentele în tot corpul. Aminoacizii care nu sunt necesari pentru producerea de noi proteine sunt descompuse, gruparea amino fiind convertită în cele din urmă în uree.

După masă, mai mult de jumătate din glucoza absorbită este absorbită de ficat și stocată sub formă de glicogen sau transformată în glicerol și acizi grași, prevenind astfel hiperglicemia. În timpul postului, glicogenul este descompus pentru a elibera glucoză (gluconeogeneză), prevenind astfel hipoglicemia (p. 800).

Ficatul joacă un rol central în metabolismul lipidelor, producând lipoproteine cu densitate foarte scăzută și metabolizând în continuare lipoproteinele cu densitate scăzută și mare (vezi Fig. 16.14, p. 452). Se crede că dereglarea metabolismului lipidic are un rol critic

în patogeneza NAFLD. Acum se recunoaște că lipidele joacă un rol cheie în patogeneza hepatitei C, facilitând intrarea virală în hepatocite.

Factori de coagulare

Ficatul produce proteine cheie care sunt implicate în cascada de coagulare. Mulți dintre acești factori de coagulare (II, VII, IX și X) sunt modificați post-translațional de enzimele dependente de vitamina K, iar sinteza lor este afectată în deficiența vitaminei K (p. 997). Sinteza redusă a factorului de coagulare este un biomarker important și ușor accesibil al funcției hepatice în cazul leziunilor hepatice. Timpul de protrombină (PT; sau Raportul Internațional Normalizat, INR) este, prin urmare, unul dintre cele mai importante instrumente clinice disponibile pentru evaluarea funcției hepatocitelor. Rețineți că PT sau INR deranjat

observat în bolile hepatice poate să nu echivaleze direct cu un risc crescut de sângerare, deoarece aceste teste nu surprind sinteza redusă concomitentă a factorilor anticoagulanți, inclusiv proteina C și proteina S. În general, prin urmare, corectarea PT folosind produse din sânge înainte de proceduri invazive minore ar trebui să fie ghidată de riscul clinic mai degrabă decât de valoarea absolută a PT.

Metabolismul bilirubinei și bilă

Ficatul joacă un rol central în metabolismul bilirubinei și este responsabil de producerea bilei (Fig. 23.6). Din catabolismul hemului se produce zilnic între 425 și 510 mmol (250-300 mg) de bilirubină neconjugată. Bilirubina din sânge este în mod normal aproape toată neconjugată și, deoarece nu este solubilă în apă, se leagă de albumină și nu trece în urină. Bilirubina neconjugată este preluată de hepatocite la nivelul membranei sinusoidale, unde este conjugată în reticulul endoplasmatic de către UDP-glucuronil transferază, producând bilirubină mono- și diglucuronid. Conjugarea afectată de această enzimă este o cauză a hiperbilirubinemiilor ereditare (vezi Caseta 23.17, p. 937). Acești conjugați de bilirubină sunt solubili în apă și sunt exportați în canaliculii biliari de către purtători specifici de pe membranele hepatocitelor. Bilirubina conjugată este excretată în bilă și trece în lumenul duodenal.

Odată ajunsă în intestin, bilirubina conjugată este metabolizată de bacteriile colonice pentru a forma stercobilinogen, care poate fi oxidat în continuare la stercobilină. Atât stercobilinogenul, cât și stercobilina sunt apoi excretați în scaun, contribuind la culoarea maronie. Obstrucția biliară are ca rezultat reducerea stercobilinogenului în scaun, iar scaunele devin palide. O cantitate mică de stercobilinogen (4 mg/zi) este absorbită din intestin, trece prin ficat și este excretată în urină, unde este cunoscut sub numele de urobilinogen sau, după oxidarea ulterioară, urobilină. Ficatul secretă 1-2 L de bilă pe zi. Bila conține acizi biliari (formați din colesterol), fosfolipide,

Bilirubină mono- sau diglucuronid (conjugată)

Stercobilinogen

(100 -200 mg/zi)

bilirubina si colesterolul. Au fost identificate mai multe proteine transportoare biliare (Fig. 23.7). Mutațiile genelor care codifică aceste proteine au fost identificate în bolile biliare intrahepatice moștenite care apar în copilărie și în bolile cu debut la adult, cum ar fi colestaza intrahepatică a sarcinii și formarea calculilor biliari.

Depozitarea vitaminelor și mineralelor

Vitaminele A, D și B12 sunt stocate de ficat în cantități mari, în timp ce altele, precum vitamina K și acidul folic, sunt stocate în cantități mai mici și dispar rapid dacă aportul alimentar este redus. Ficatul este, de asemenea, capabil să metabolizeze vitaminele în compuși mai activi, de exemplu 7-dehidrocolesterolul la 25(OH) vitamina D. Vitamina K este o vitamină liposolubilă și astfel incapacitatea de a absorbi vitaminele liposolubile, așa cum se întâmplă în obstrucția biliară, are ca rezultat o coagulopatie. Ficatul stochează, de asemenea, minerale precum fierul, în feritină și hemosiderină, și cuprul, care este excretat în bilă.

Reglarea imunității

Aproximativ 9% din ficatul normal este compus din celule imune (vezi Fig. 23.3). Celulele sistemului imunitar înnăscut includ celule Kupffer derivate din monocite din sânge, macrofage hepatice și celule natural killer (NK), precum și celule B și T „clasice” ale răspunsului imun adaptativ (p. 76). Se crede că un alt tip de limfocite atipice, cu caracteristici fenotipice atât ale celulelor T, cât și ale celulelor NK, joacă un rol important în apărarea gazdei, prin legarea imunității înnăscute și adaptive. Îmbogățirea unor astfel de celule în ficat reflectă importanța unică a ficatului în prevenirea pătrunderii microorganismelor din intestin în circulația sistemică.

Celulele Kupffer constituie cea mai mare masă unică de macrofage rezidente în țesut din organism și reprezintă 80% din capacitatea fagocitară a acestui sistem. Îndepărtează celulele roșii din sânge îmbătrânite și deteriorate, bacteriile, virușii, complexele antigen-anticorp și endotoxina. De asemenea, produc o mare varietate de mediatori inflamatori care pot acționa local sau pot fi eliberați în circulația sistemică.

Mediul imunologic al ficatului este unic prin faptul că antigenii prezentați în el tind să inducă toleranță imunologică. Acest lucru este important în transplantul de ficat, unde barierele clasice de histocompatibilitate majoră (MHC) pot fi depășite, și, de asemenea, în infecțiile virale cronice, când răspunsurile imune pot fi atenuate. Mecanismele care stau la baza acestui fenomen nu au fost pe deplin definite.

INVESTIGAREA BOLILOR HEPATICE ȘI HEPATOBILIARE

Investigațiile joacă un rol important în gestionarea bolilor hepatice în trei situații:

identificarea prezenței bolii hepatice

stabilirea etiologiei

înțelegerea severității bolii (în special, identificarea cirozei cu complicațiile acesteia).

Atunci când se planifică investigațiile, este important să fie clar care dintre aceste obiective este abordat.

Suspiciunea de prezență a bolii hepatice se bazează, în mod normal, pe o anomalie a biochimiei sângelui („teste ale funcției hepatice” sau „LFT”), efectuate fie ca urmare a suspiciunii clinice, fie, din ce în ce mai mult, în cadrul unui screening de sănătate. Mai rar, suspiciunea apare după identificarea unei anomalii structurale la imagistica.

Etiologia este stabilită de obicei printr-o combinație de anamneză, teste de sânge specifice și, acolo unde este cazul, imagistică și biopsie hepatică.

Stadializarea bolii (în esență, identificarea cirozei) este în mare măsură histologică, deși există un interes din ce în ce mai mare pentru abordările non-invazive, inclusiv noi modalități de imagistică, markeri serici ai fibrozei și utilizarea sistemelor de scor predictiv.

Obiectivele investigației la pacienții cu suspiciune de boală hepatică sunt prezentate în Caseta 23.1.

Biochimia sângelui hepatic

Biochimia sângelui hepatic (LFT) include măsurarea bilirubinei serice, aminotransferazelor, fosfatazei alcaline, gamma-glutamil transferazei și albuminei. Majoritatea analiților măsurați de LFT nu sunt cu adevărat teste „funcționale”, dar, având în vedere că sunt eliberați de

23.1 Obiectivele investigațiilor la pacienții cu suspiciune de boală hepatică

Detectarea anomaliilor hepatice

Măsurați severitatea leziunilor hepatice

Detectați tiparul anomaliilor testului funcției hepatice: hepatitic sau obstructiv/colestatic

Identificați cauza specifică

Investigați posibilele complicații ale hepatocitelor rănite, în schimb furnizați dovezi biochimice ale afectarii celulelor hepatice. Funcția hepatică per se este cel mai bine evaluată de albumina serică, PT și bilirubină, datorită rolului jucat de ficat în sinteza albuminei și a factorilor de coagulare și în clearance-ul bilirubinei. Deși anomaliile LFT sunt adesea nespecifice, tiparele sunt adesea utile în direcționarea investigațiilor ulterioare. De asemenea, nivelurile de bilirubină și albumină și PT sunt legate de rezultatul clinic la pacienții cu boală hepatică severă, reflectată de utilizarea lor în mai multe scoruri de prognostic: scorurile Child-Pugh și MELD în ciroză (vezi Casetele 23.30 și 23.32, p. 944), scorul Glasgow în hepatita alcoolică, Boxa p.295. Criteriile Spitalului King's College pentru transplantul de ficat în insuficiența hepatică acută (vezi Caseta 23.11, p. 934).

Bilirubina și albumina

Gradul de creștere a bilirubinei poate reflecta gradul de afectare a ficatului. O bilirubină crescută apare adesea mai devreme în istoria naturală a bolii biliare (de exemplu, ciroza biliară primară) decât în boala parenchimului hepatic (de exemplu, ciroza), unde hepatocitele sunt implicate în principal. Umflarea ficatului în capsula sa în inflamație poate, totuși, uneori să afecteze fluxul biliar și să provoace o creștere a nivelului de bilirubină care este disproporționată cu gradul de leziune hepatică. Prin urmare, este necesară prudență în interpretarea nivelului leziunii hepatice exclusiv pe baza creșterii bilirubinei.

Nivelurile de albumină serice sunt adesea scăzute la pacienții cu boală hepatică. Acest lucru se datorează modificării volumului de distribuție al albuminei și sintezei reduse. Deoarece

timpul de înjumătățire plasmatică al albuminei este de aproximativ 2 săptămâni, nivelurile de albumină pot fi normale în insuficiența hepatică acută, dar sunt aproape întotdeauna reduse în insuficiența hepatică cronică.

Alanin aminotransferaza și aspartat aminotransferaza

Alanina aminotransferaza (ALT) și aspartat aminotransferaza (AST) sunt localizate în citoplasma hepatocitei; AST este, de asemenea, localizat în mitocondriile hepatocitelor. Deși ambele enzime transaminaze sunt larg distribuite, expresia ALT în afara ficatului este relativ scăzută și, prin urmare, această enzimă este considerată mai specifică pentru afectarea hepatocelulară. Creşterile mari ale activității aminotransferazei favorizează deteriorarea hepatocelulară, iar acest model de anomalie a LFT este cunoscut sub numele de „hepatitic".

Fosfataza alcalina si gama-glutamil transferaza

Fosfataza alcalină (ALP) este denumirea colectivă dată mai multor enzime diferite care hidrolizează esterii de fosfat la pH alcalin. Aceste enzime sunt larg distribuite în organism, dar principalele locuri de producție sunt ficatul, tractul gastrointestinal, oasele, placenta și rinichii. ALP-urile sunt modificate post-translațional, ducând la producerea mai multor izoenzime diferite, care diferă în abundență în diferite țesuturi. Enzimele ALP din ficat sunt localizate în membranele celulare ale sinusoidelor hepatice și canalelor biliare. În consecință, nivelurile cresc cu obstrucția biliară intrahepatică și extrahepatică și cu obstrucția sinusoidală, așa cum se întâmplă în boala hepatică infiltrativă.

N = normal; T ușoară creștere (< de două ori normal); TT crestere moderata (de 2-5 ori normal); TTT a marcat elevație (> 5 ori normal).

(ALT = alanin aminotransferază; ALP = fosfatază alcalină; AST = aspartat aminotransferază; GGT = gamma-glutamiltransferază)

Gamma-glutamil transferaza (GGT) este o enzimă microzomală găsită în multe celule și țesuturi ale corpului. Cele mai mari concentrații sunt localizate în ficat, unde este produs de hepatocite și de epiteliul care căptușește micile căi biliare. Funcția GGT este de a transfera grupări glutamil de la peptidele gamma-glutamil la alte peptide și aminoacizi.

Modelul unei creșteri modeste a activității aminotransferazei și creșteri mari ale activității ALP și GGT favorizează obstrucția biliară și este descris în mod obișnuit ca „colestatic" sau „obstructiv" (Caseta 23.2). Creșterea izolată a GGT seric este relativ frecventă și poate

apărea în timpul ingerării medicamentelor inductoare de enzime microzomale, inclusiv alcoolul (caseta 23.3), dar și în NAFLD.

Alte teste biochimice

Alte teste biochimice disponibile pe scară largă pot fi modificate la pacienții cu boală hepatică:

Hiponatremia apare în bolile hepatice severe din cauza producției crescute de hormon antidiuretic (ADH; Fig. 16.5, p. 435).

Ureea serica poate fi redusa in insuficienta hepatica, in timp ce nivelurile de uree pot fi crescute in urma hemoragiei gastrointestinale.

Atunci când nivelurile ridicate de uree sunt însoțite de bilirubină crescută, creatinine serice crescute și sodiu urinar scăzut, aceasta sugerează insuficiență hepatorrenală, care are un prognostic grav.

Feritină crescută semnificativ sugerează hemocromatoză. Creşteri modeste pot fi observate în bolile inflamatorii și excesul de alcool.

Teste hematologice

Hemoleucograma

Hemoleucograma periferic este adesea anormală și poate oferi un indiciu pentru diagnosticul de bază:

O anemie normocromă normocitară poate reflecta o hemoragie gastrointestinală recentă, în timp ce pierderea cronică de sânge se caracterizează printr-o anemie microcitară hipocromă secundară deficienței de fier. Un volum mediu al celulelor eritrocitelor (macrocitoză) este asociat cu abuzul de alcool, dar celulele țintă la orice pacient cu icter duc, de asemenea, la o macrocitoză. Macrocitoza poate persista o perioadă lungă de timp după încetarea consumului de alcool, făcându-l un marker slab al consumului în curs.

Leucopenia poate complica hipertensiunea portală și hipersplenismul, în timp ce leucocitoza poate apărea cu colangită, hepatită alcoolică și abcese hepatice. Limfocitele atipice sunt observate în mononucleoza infecțioasă, care poate fi complicată de o hepatită acută.

Trombocitopenia este frecventă în ciroză și se datorează producției reduse de trombocite și degradarii crescute din cauza hipersplenismului. Trombopoietina, necesară producției de trombocite, este produsă în ficat și nivelurile scad odată cu înrăutățirea funcției hepatice. Astfel, nivelurile trombocitelor sunt de obicei mai scăzute decât celulele albe și hemoglobina în prezența hipersplenismului.

la pacientii cu ciroza. Un număr scăzut de trombocite este adesea un indicator al bolii hepatice cronice, în special în contextul hepatomegaliei. Trombocitoza este neobișnuită la

pacienții cu boală hepatică, dar poate apărea la cei cu hemoragie gastrointestinală activă și, rar, în carcinomul hepatocelular.

Teste de coagulare

Acestea sunt adesea anormale la pacienții cu boală hepatică. Timpurile normale de înjumătățire ale factorilor de coagulare dependenți de vitamina K din sânge sunt scurte (5-72 de ore) și astfel modificările timpului de protrombină apar relativ repede în urma leziunilor hepatice; aceste modificări oferă informații de prognostic valoroase la pacienții cu insuficiență hepatică acută și cronică. O creștere a PT este dovada unei leziuni hepatice severe în boala hepatică cronică. Vitamina K nu inversează această deficiență dacă se datorează bolii hepatice, dar va corecta PT dacă cauza este deficitul de vitamina K, așa cum poate apărea în cazul obstrucției biliare din cauza neabsorbției vitaminelor liposolubile.

Teste imunologice

Sunt disponibile o varietate de teste pentru a evalua etiologia bolii hepatice (Casele 23.4 și 23.5). Prezența autoanticorpilor legați de ficat poate sugera prezența bolii hepatice autoimune (deși pot apărea rezultate falspozitive în bolile inflamatorii non-autoimune, cum ar fi NAFLD). Altitudinea in ansamblu

Antigenul de suprafață al hepatitei B

Anticorp pentru hepatita C

Autoanticorpi hepatici (anticorpi antinucleari, anticorpi pentru mușchii netezi, anticorpi antimitocondriali)

nivelurile serice ale imunoglobulinei pot fi, de asemenea, sugestive pentru autoimunitate (imunoglobulină (Ig)G și IgM). IgA serica crescută poate fi observată, adesea în bolile alcoolice hepatice mai avansate și NAFLD, deși asocierea nu este specifică.

Imagistica

Mai multe tehnici imagistice pot fi utilizate pentru a determina locul și natura generală a leziunilor structurale din ficat și arborele biliar. În general, totuși, tehnicile imagistice nu sunt capabile să identifice inflamația hepatică și au o sensibilitate scăzută pentru fibroza hepatică, cu excepția cazului în care este prezentă ciroză avansată cu hipertensiune portală.

Ultrasunete

Ecografia este neinvazivă și este folosită cel mai frecvent ca test de „prima linie" pentru a identifica calculii biliari, obstrucția biliară (Fig. 23.8) sau tromboza în sistemul vascular hepatic. Ecografia este bună pentru identificarea splenomegaliei și a anomaliilor în textura

ficatului, dar este mai puțin eficientă în identificarea bolii parenchimatoase difuze. Leziunile focale, cum ar fi tumorile, pot să nu fie detectate dacă au diametrul sub 2 cm și au caracteristici ecogenice similare țesutului hepatic normal. Mijloacele de contrast pe bază de bule sunt acum utilizate în mod obișnuit și pot îmbunătăți capacitatea de discriminare. Ecografia Doppler permite investigarea fluxului sanguin în artera hepatică, vena portă și venele hepatice. Ecografia endoscopică oferă imagini de înaltă rezoluție ale pancreasului, arborelui biliar și ficatului (vezi Fig. 23.45, p. 985).

Fig. 23.8 Ecografia care arată un calcul în vezica biliară. Piatră (săgeată) cu umbră acustică (S).

Tomografie computerizată și imagistică prin rezonanță magnetică

Tomografia computerizată (CT) detectează leziuni focale mai mici la nivelul ficatului, mai ales atunci când este combinată cu injecția de contrast (Fig. 23.9). Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) poate fi, de asemenea, utilizată pentru a localiza și confirma etiologia leziunilor hepatice focale, în special a tumorilor primare și secundare.

Angiografia hepatică este rareori folosită în zilele noastre ca instrument de diagnostic, deoarece CT și RMN sunt ambele capabile să ofere imagini ale vasculaturii hepatice, dar are încă un rol terapeutic în embolizarea tumorilor vasculare, cum ar fi carcinomul hepatocelular. Venografia hepatică este acum rar efectuată.

Colangiografie

Colangiografia poate fi efectuată prin colangiopancreatografia cu rezonanță magnetică (MRCP, Fig. 23.10), endoscopie (coleangiopancreatografia retrogradă endoscopica, ERCP, Fig. 23.11) sau prin abord percutan (colangiografie transhepatică percutanată, PTC). Acesta din urmă nu permite vizualizarea ampulei lui Vater sau a canalului pancreatic. MRCP este la fel de bun ca ERCP la furnizarea de imagini ale arborelui biliar, dar are mai puține complicații și este testul de diagnostic de elecție.

Fig. 23.10 MRCP care arată o strictură biliară datorată colangiocarcinomului în ductul biliar comun distal (C).

Canalul biliar comun proximal (B) este dilatat, dar canalul pancreatic (P) este normal.

Atât abordările endoscopice, cât și cele percutanate permit intervenții terapeutice, cum ar fi inserarea de stenturi biliare peste stricturi maligne ale căilor biliare. Abordul percutan este utilizat doar dacă nu este posibilă accesarea endoscopică a căii biliare.

Examenul histologic

O biopsie hepatică ghidată cu ultrasunete poate confirma severitatea leziunilor hepatice și poate oferi informații etiologice. Se efectuează percutanat cu un ac Trucut sau Menghini, de obicei printr-un spațiu intercostal sub anestezie locală, sau radiologic folosind un abord transjugular.

Biopsia hepatică percutanată este o procedură relativ sigură dacă sunt îndeplinite condițiile detaliate în Caseta 23.6, dar are o mortalitate de aproximativ 0,01%. Complicațiile principale sunt durerile abdominale și/sau de umăr, sângerarea și peritonita biliară. Peritonita biliară este rară şi apare de obicei atunci când se efectuează o biopsie la un pacient cu obstrucția unui canal biliar mare. Biopsiile hepatice pot fi efectuate la pacienții cu hemostază defectuoasă dacă:

defectul se corectează cu plasmă proaspătă congelată și transfuzie de trombocite

biopsia se obține pe cale transjugulară, sau

Condiții necesare pentru biopsia hepatică percutanată sigură

Pacient cooperant

Timp de protrombină < 4 secunde prelungit

Număr de trombocite > 80 x 109/L

• Excluderea obstrucției căilor biliare, infecției cutanate localizate, bolii pulmonare obstructive cronice avansate, ascită marcată și anemie severă

• procedura se efectuează percutanat sub control cu ultrasunete, iar traseul acului este apoi astupat cu material procoagulant.

La pacienții cu malignitate potențial rezecabilă, biopsia trebuie evitată din cauza riscului potențial de diseminare a tumorii. Biopsia hepatică operativă sau laparoscopică poate fi uneori valoroasă.

Deși caracteristicile patologice ale bolii hepatice sunt complexe, cu mai multe caracteristici care apar împreună, tulburările hepatice pot fi clasificate histologic în ficat gras (steatoză), hepatită (inflamație, „grad") și ciroză (fibroză, „etapă"). Utilizarea colorațiilor histologice speciale poate ajuta la determinarea etiologiei. Caracteristicile clinice și prognosticul

acestor modificări depind de etiologia subiacentă și sunt discutate în secțiunile relevante de mai jos.

Markeri neinvazivi ai fibrozei hepatice

Au fost dezvoltați markeri neinvazivi ai fibrozei hepatice și pot reduce nevoia de biopsie hepatică pentru a evalua extinderea fibrozei în unele situații.

Markerii serologici ai fibrozei hepatice, cum ar fi a2-macroglobulina, haptoglobina și testele de biochimie clinică de rutină, sunt utilizați în Fibrotest®. Testul serologic ELF® (Fibroză Amplificată a Ficatului) utilizează o combinație de acid hialuronic, peptida procolagen III (PIIINP) și inhibitorul tisular al metaloproteinazei 1 (TIMP1). Aceste teste sunt bune la diferențierea fibrozei severe de cicatricile ușoare, dar sunt limitate în capacitatea lor de a detecta modificări subtile. Au fost descrise, de asemenea, un număr de scoruri necomerciale bazate pe indici biochimici și antropometrici standard care oferă niveluri similare de sensibilitate și specificitate (de exemplu, Scorul FIB4).

O alternativă la markerii serologici este elastografia tranzitorie în care undele de șoc bazate pe ultrasunete sunt trimise prin ficat pentru a măsura rigiditatea ficatului ca surogat pentru fibroza hepatică. Încă o dată, acest test este bun la diferențierea fibrozei severe de cicatricile ușoare, dar este limitat în capacitatea sa de a detecta modificări subtile, iar validitatea poate fi afectată de obezitate.

PREZENTAREA PROBLEME ÎN BOLILE DE FICAT

Leziunile hepatice pot fi fie acute, fie cronice. Principalele cauze sunt enumerate în Figura 23.12 și discutate în detaliu mai târziu în capitol.

Leziunea acută a ficatului se poate prezenta cu simptome nespecifice de oboseală și LFT anormale, sau cu icter și insuficiență hepatică acută.

Leziunea hepatică cronică este definită ca leziuni hepatice, inflamații și/sau fibroze care apar în ficat timp de mai mult de 6 luni. În stadiile incipiente, pacienții pot fi asimptomatici cu LFT anormale fluctuante. Cu leziuni hepatice mai severe, totuși, prezentarea poate fi cu icter, hipertensiune portală sau alte semne de ciroză și decompensare hepatică (Caseta 23.7).

Leziuni hepatice acute Leziuni hepatice cronice

Fig. 23.12 Cauzele leziunii hepatice acute și cronice. „Deși există adesea dovezi de boală hepatică cronică la prezentare, se poate prezenta acut cu icter. În boala hepatică alcoolică, aceasta se datorează hepatitei alcoolice suprapuse. (NAFLD = boala ficatului gras non-alcoolic; PBC = ciroza biliara primara; PSC = colangita sclerozanta primara).

Insuficiență hepatică acută

Insuficiența hepatică acută este o afecțiune mai puțin frecventă, dar gravă. Prezentarea este cu deteriorare progresivă a funcției hepatice și modificări psihice care progresează de la confuzie la comă. Sindromul a fost definit inițial în continuare ca având loc în decurs de 8 săptămâni de la debutul bolii precipitante, în absența dovezilor de boală hepatică preexistentă. Acest lucru îl diferențiază de cazurile în care encefalopatia hepatică reprezintă o deteriorare a bolii hepatice cronice.

Insuficiența hepatică apare atunci când funcția metabolică și sintetică este insuficientă pentru nevoile pacientului. Deși cauza directă este, de obicei, pierderea acută a hepatocitelor funcționale, aceasta poate apărea în diferite situații, care au implicații pentru rezultat și tratament. La un pacient al cărui ficat era anterior normal (insuficiență hepatică fulminantă), nivelul de leziune necesar pentru a provoca insuficiență hepatică și, prin urmare, riscul pacientului, este foarte mare. La un pacient cu boală hepatică cronică preexistentă, insulta acută suplimentară necesară pentru a precipita insuficiența hepatică este mult mai mică. Prin urmare, este esențial să înțelegem dacă insuficiența hepatică este un adevărat eveniment acut sau un eveniment acut

Mai recent, au fost dezvoltate clasificări mai noi pentru a reflecta diferențele de prezentare și rezultat al insuficienței hepatice acute. O astfel de clasificare împarte insuficiența hepatică acută în hiperacută, acută și subacută, în funcție de intervalul dintre debutul icterului și encefalopatie (Caseta 23.8).

Fiziopatologia

Orice cauză de afectare a ficatului poate produce insuficiență hepatică acută, cu condiția să fie suficient de gravă (Fig. 23.13). Hepatita virală acută este cea mai frecventă cauză la nivel mondial, în timp ce toxicitatea paracetamolului (p. 212) este cea mai frecventă cauză în Marea Britanie. Insuficiența hepatică acută apare ocazional cu alte medicamente, sau din intoxicația cu Amanita phalloides (ciuperci), în sarcină, în boala Wilson, în urma șocului (p. 190) și, rar, în boala malignă extinsă a ficatului. În 10% din cazuri cauza insuficienței hepatice acute rămâne necunoscută și acești pacienți sunt adesea etichetați ca având „hepatită virală non-AE” sau insuficiență hepatică acută „criptogenă”.

23.8 Clasificarea insuficienței hepatice acute

Evaluare clinică

Tulburarea cerebrală (encefalopatie hepatică și/sau edem cerebral) este manifestarea cardinală a insuficienței hepatice acute, dar în stadiile incipiente aceasta poate fi ușoară și episodică și astfel absența acesteia nu exclude o leziune hepatică acută semnificativă. Caracteristicile clinice inițiale sunt adesea subtile și includ vigilență redusă și concentrare slabă, progresând prin anomalii de comportament, cum ar fi neliniștea și izbucnirile

agresive, până la somnolență și comă (caseta 23.9). Edemul cerebral poate apărea din cauza presiunii intracraniene crescute, determinând pupile inegale sau care reacţionează anormal, pupile fixe, episoade hipertensive, bradicardie, hiperventilaţie, transpiraţie abundentă, mioclonie locală sau generală, convulsii focale sau postură decerebrată. Edemul papile apare rar și este un semn tardiv. Simptomele mai generale includ slăbiciune, greață și vărsături. Disconfortul ipocondrial drept este o caracteristică ocazională.

Pacientul poate avea icter; cu toate acestea, aceasta poate să nu fie prezentă la început (de exemplu, în cazul supradozajului cu paracetamol) și există o serie de excepții, inclusiv sindromul Reye, în care icterul este rar. Ocazional, moartea poate apărea în cazuri fulminante de insuficiență hepatică acută înainte

23.9 Cum se evaluează gradul clinic al encefalopatiei hepatice

se dezvoltă icter. Fetor hepaticus poate fi prezent. Ficatul este de obicei de dimensiuni normale, dar mai târziu devine mai mic. Hepatomegalia este neobișnuită și, în prezența unui debut brusc al ascitei, sugerează ca cauză obstrucția fluxului venos (sindrom Budd-Chiari, p. 976). Splenomegalia este neobișnuită și niciodată proeminentă. Ascita și edemul sunt evoluții tardive și pot fi o consecință a terapiei cu fluide. Alte caracteristici sunt legate de dezvoltarea complicațiilor (vezi mai jos).

Investigatii

Pacientul trebuie investigat pentru a determina cauza insuficienței hepatice și prognosticul (casetele 23.10 și 23.11). Anticorpul IgM de bază pentru hepatita B este cel mai bun test de screening pentru infecția acută cu hepatita B, deoarece afectarea ficatului se datorează răspunsului imunologic la virus, care a fost adesea eliminat, iar testul pentru HBsAg poate fi negativ. PT se prelungește rapid pe măsură ce sinteza factorului de coagulare eșuează; acesta este testul de laborator cu cea mai mare valoare prognostică și ar trebui

Investigațiile pentru a determina cauza insuficienței hepatice acute trebuie efectuate de cel puțin două ori pe zi. Importanța sa prognostică subliniază necesitatea de a evita utilizarea plasmei proaspete congelate pentru a corecta TP crescută în insuficiența hepatică acută, cu excepția cazului de sângerare evidentă. Nivelurile factorului V pot fi utilizate în locul PT pentru a evalua gradul de insuficiență hepatică. Bilirubina plasmatică reflectă gradul de icter. Activitatea aminotransferazei plasmatice este deosebit de mare după supradozajul cu paracetamol, ajungând la 100-500 de ori normal, dar scade pe măsură ce leziunile hepatice progresează și nu este de ajutor în stabilirea prognosticului. Albumina plasmatică rămâne normală, cu excepția cazului în care cursul este prelungit. Biopsia hepatică percutanată este contraindicată din cauza coagulopatiei severe, dar biopsia poate fi efectuată pe calea transjugulară, dacă este cazul.

management

Pacienții cu insuficiență hepatică acută trebuie tratați într-o unitate de dependență ridicată sau de terapie intensivă de îndată ce apare prelungirea progresivă a PT sau se identifică encefalopatia hepatică (Caseta 23.12), astfel încât să poată fi inițiat tratamentul prompt al complicațiilor (Caseta 23.13). Tratamentul conservator urmărește menținerea vieții în speranța că va avea loc regenerarea hepatică, dar trebuie întotdeauna luat în considerare transferul precoce la o unitate specializată de transplant. Terapia cu N-acetilcisteină se poate îmbunătăți

Ecranul toxicologic al sângelui și urinei

HBsAg, IgM anti-HBc

IgM anti-HAV

Anti-HEV, HCV, citomegalovirus, herpes simplex, virusul Epstein-Barr

• Caeruloplasmină, cupru seric, cupru urinar, examen ocular cu lampă cu fantă

Autoanticorpi: ANA, ASMA, LKM, SLA

Imunoglobuline

Ecografia ficatului și Doppler a venelor hepatice

(ANA = anticorp antinuclear; ASMA = anticorp anti-mușchi neted; LKM = anticorp microzomal ficat-rinichi; SLA = antigen hepatic solubil)

Criterii de prognostic advers în

| insuficiență hepatică acută

H+ > 50 nmol/L (pH < 7,3) la sau peste 24 de ore de la supradozaj

Sau

Creatinină serică > 300 pmol/L (= 3,38 mg/dL) plus timp de protrombină > 100 secunde plus encefalopatie grad 3 sau 4

Cazuri fără paracetamol

Timp de protrombină > 100 sec

Sau

Oricare trei dintre următoarele:

Timp de icter până la encefalopatie > 7 zile

Vârsta < 10 sau > 40 de ani

Cauze nedeterminate sau induse de medicamente Bilirubină > 300 pmol/L (= 17,6 mg/dL)
Timp de protrombină > 50 secunde

Sau

Nivelul factorului V < 15% și encefalopatie grad 3 sau 4

Cardiorespiratorii

Puls • Presiunea venoasă centrală

Tensiunea arterială • Frecvența respiratorie

Neurologic

Monitorizarea presiunii intracraniene (unități de specialitate, p. 198)

Nivel conștient

Echilibrul fluidelor

Debit orar (urină, vărsături, diaree)

Intrare: orală, intravenoasă

Analize de sânge

Gaze din sângele arterial

Hemoleucograma periferic (inclusiv trombocitele)

Sodiu, potasiu, HCO3-, calciu, magneziu

Creatinină, uree

Glucoză (2 ore în fază acută)

Timpul de protrombină

Supravegherea infectiei

Culturi: sânge, urină, gât, spută, locuri canule

Radiografia toracică

Temperatură

rezultat, în special la pacienții cu insuficiență hepatică acută din cauza intoxicației cu paracetamol. Transplantul hepatic este o opțiune de tratament din ce în ce mai importantă pentru insuficiența hepatică acută și au fost elaborate criterii pentru a identifica pacienții cu puține probabilități de supraviețuire fără transplant (vezi Caseta 23.11). Pacienții ar trebui, ori de câte ori este posibil, să fie transferați la un centru de transplant înainte ca aceste criterii să fie îndeplinite pentru a permite timp pentru evaluare și pentru a maximiza timpul pentru ca un ficat donator să devină disponibil. Supraviețuirea după transplantul hepatic pentru insuficiență hepatică acută se îmbunătățește și se pot aștepta rate de supraviețuire la un an de aproximativ 60%.

Teste anormale ale funcției hepatice

Frecvent, LFT sunt solicitate la pacienții care nu prezintă simptome sau semne de boală hepatică, ca parte a controalelor medicale de rutină, a asigurărilor medicale și a monitorizării medicamentelor. Când se găsesc rezultate anormale, este important ca clinicianul să le poată interpreta și să investigheze pacienții în mod corespunzător. Mulți pacienți cu boală hepatică cronică sunt asimptomatici sau au simptome vagi, nespecifice. Aparent, LFT anormale asimptomatice sunt, prin urmare, un eveniment comun. Când LFT sunt măsurate în mod obișnuit înainte de intervenția chirurgicală electivă, 3,5% dintre pacienți sunt descoperite că au transaminazele ușor crescute. Prevalența LFT anormale a fost raportată a fi de până la 10% în unele studii. Cele mai frecvente anomalii sunt boala hepatică grasă alcoolică (p. 957) sau nealcoolică (p. 959). Deoarece tratamente medicale eficiente sunt acum disponibile pentru multe tipuri de boală hepatică cronică, de obicei este necesară o evaluare suplimentară pentru a se asigura că pacientul nu are o afecțiune tratabilă. Deși anomaliile ușoare tranzitorii ale LFT pot să nu fie semnificative clinic, majoritatea pacienților cu LFT anormale persistente au boală hepatică semnificativă. Anomaliile biochimice ale bolii hepatice cronice fluctuează adesea în timp și, prin urmare, chiar și anomaliile ușoare pot indica o boală subiacentă semnificativă și, prin urmare, justifică urmărire și investigare.

Atunci când sunt detectate LFT anormale, trebuie întocmit un istoric amănunțit pentru a determina consumul de alcool al pacientului, consumul de droguri (medicamente prescrise sau de altă natură), factorii de risc pentru hepatită virală (de exemplu, transfuzia de sânge, consumul de droguri injectabile, tatuaje), prezența bolilor autoimune, istoricul familial, simptomele neurologice și prezența unor caracteristici ale sindromului metabolic și obezitate (caja diabetului și sindromului de obezitate). 23.5, p. 930 și Caseta 5.18, p. 115). Prezența sau absența stigmatelor bolii cronice de ficat nu identifică în mod fiabil acei indivizi cu boală semnificativă, iar investigațiile sunt indicate, chiar și în absența acestor semne.

Altitudine mică (< 100 U/L*)

Hepatita cronică C • Hemocromatoză

Hepatita cronică B • Boală hepatică grasă

Altitudine moderată (100-300 U/L*)

Ca mai sus plus:

Hepatită alcoolică

Steatohepatită non-alcoolică

Altitudine majoră (> 300 U/L*)

Medicamente (de exemplu, paracetamol)

Hepatită virală acută

Boală hepatică autoimună

Ficat ischemic

„Notă: Aceste intervale sunt orientative, dar nu fac o discriminare rigidă între diferite etiologii

Simptome*

Mâncărime precedând icterul

Dureri abdominale (sugerează pietre)

Scădere în greutate (boli hepatice cronice și malignitate)

Alte

Expunerea la medicamente intravenoase sau la transfuzii de sânge

Istoricul călătoriilor și țara de naștere

Sindrom metabolic (indice de masă corporală crescut ± diabet zaharat tip 2/hipertensiune arterială)

Istoricul bolii autoimune

Istoricul alcoolului

Boala inflamatorie intestinală

Istoric familial de boli hepatice, boli autoimune sau sindrom metabolic

„Simptomele pot fi absente și LFT anormale pot fi detectate întâmplător.

23.15 Cauze ale icterului colestatic

Atât modelul anomaliei LFT, hepatitică sau obstructivă, cât și gradul de creștere sunt utile în determinarea cauzei bolii hepatice de bază (Casele 23.14 și 23.15). Investigațiile care alcătuiesc un screening hepatic standard și teste suplimentare sau de confirmare sunt prezentate în Casetele 23.4 și 23.5. Un algoritm pentru investigarea LFT-urilor anormale este furnizat în Figura 23.14.

Icter

Icterul este de obicei detectabil clinic atunci când bilirubina plasmatică depășește 40 pmol/L (~2,5 mg/dL). Cauzele icterului se suprapun cu cauzele LFT anormale discutate mai sus. La un pacient cu icter este util să se ia în considerare dacă cauza poate fi pre-hepatică, hepatică sau post-hepatică și există adesea indicii importante în istoric (Caseta 23.16).

Icter pre-hepatic

Aceasta este cauzată fie de hemoliză, fie de hiperbilirubinemie congenitală și se caracterizează printr-un nivel izolat de bilirubină crescut.

În hemoliză, distrugerea globulelor roșii sau a precursorilor lor măduvei determină creșterea producției de bilirubină. Icterul datorat hemolizei este de obicei ușor, deoarece un ficat sănătos poate excreta o încărcătură de bilirubină de șase ori mai mare decât în mod normal înainte ca bilirubina neconjugată să se acumuleze în plasmă. Acest lucru nu se aplică nou-născuților, care au o capacitate mai mică de a metaboliza bilirubina.

Cea mai comună formă de hiperbilirubinemie non-hemolitică este sindromul Gilbert, o tulburare moștenită a metabolismului bilirubinei (caseta 23.17). Alte tulburări moștenite ale metabolismului bilirubinei sunt foarte rare.

Icter hepatocelular

Icterul hepatocelular rezultă din incapacitatea ficatului de a transporta bilirubina în bilă, care apare ca o consecință a bolii parenchimatoase. Transportul bilirubinei prin hepatocite poate fi afectat în orice moment între captarea bilirubinei neconjugate în celule și transportul bilirubinei conjugate în canaliculi. În plus, umflarea celulelor și edemul rezultat din boala în sine pot provoca obstrucția canaliculelor biliare. În icterul hepatocelular, concentrațiile de bilirubină neconjugată și conjugată din sânge cresc. Icterul hepatocelular poate fi cauzat de leziuni acute sau cronice (vezi Fig. 23.12), iar caracteristicile clinice ale bolii hepatice acute sau cronice pot fi detectate clinic (vezi Caseta 23.7, p. 932).

În mod caracteristic, icterul datorat bolii hepatice parenchimatoase este asociat cu creșteri ale transaminazelor (AST, ALT), dar pot apărea creșteri ale altor LFT, inclusiv enzime colestatice (GGT, ALP) și sugerează etiologii specifice (vezi mai jos). Icterul acut în prezența unui ALT mai mare de 1000 U/L este foarte sugestiv pentru o cauză infecțioasă (de exemplu, hepatita A, B), medicamente (de exemplu paracetamol) sau ischemie hepatică.

Imagistica este esențială, în special pentru a identifica caracteristicile sugestive de ciroză, pentru a defini permeabilitatea sistemului vascular hepatic și pentru a obține dovezi de hipertensiune portală. Biopsia hepatică are un rol important în definirea etiologiei icterului hepatocelular și a amplorii leziunii hepatice.

Icter obstructiv (colestatic).

Icterul colestatic poate fi cauzat de:

incapacitatea hepatocitelor de a iniția fluxul biliar

obstrucția căilor biliare sau a căilor portale

obstrucționarea fluxului biliar în căile biliare extrahepatice dintre porta hepatis și papila lui Vater.

În absența tratamentului, icterul colestatic tinde să devină progresiv mai sever, deoarece bilirubina conjugată nu poate pătrunde în canaliculii biliari și trece înapoi în sânge și, de asemenea, pentru că există o insuficiență a clearance-ului bilirubinei neconjugate care ajunge la celulele hepatice. Cauzele icterului colestatic sunt enumerate în Caseta 23.15. Colestaza poate rezulta din defecte la mai mult de unul dintre aceste niveluri. Cei limitați la căile biliare extrahepatice pot fi susceptibili de corecție chirurgicală sau endoscopică.

Caracteristicile clinice (caseta 23.18) cuprind cele datorate colestazei în sine, cele datorate infecției secundare

Caracteristicile clinice și complicațiile icterului colestatic

Caracteristici timpurii

Icter • Scaune palide

Urina închisă la culoare • Prurit

Caracteristici târzii

Malabsorbție (vitaminele A, D, E și K): scădere în greutate, steatoree, osteomalacie, tendință de sângerare

Xantelasma și xantoamele

Colangita

Febră • Durere (dacă litiaza biliară

Rigori prezente)

(colangită) și cele ale afecțiunii de bază (Caseta 23.19). Obstrucția drenajului căilor biliare din cauza blocării arborelui biliar extrahepatic este asociată în mod caracteristic cu scaune palide și urină închisă la culoare. Pruritul poate fi o caracteristică dominantă și poate fi însoțit de excoriații cutanate. Stigmatele periferice ale bolii hepatice cronice sunt absente. Dacă vezica biliară este palpabilă, este puțin probabil ca icterul să fie cauzat de obstrucția biliară din cauza calculilor biliari, probabil din cauza unei boli cronice.

vezica biliară inflamată care conține pietre nu se poate dilata cu ușurință. Aceasta este Legea lui Courvoisier și sugerează că icterul se datorează unei obstrucții biliare maligne (de exemplu, cancerul pancreatic). Colangita este caracterizată prin „triada lui Charcot" de icter, durere în cadranul superior drept și febră. Icterul colestatic se caracterizează printr-o creștere relativ mai mare a ALP și GGT decât aminotransferazelor.

Ecografia este indicată pentru a determina dacă există dovezi de obstrucție mecanică și dilatare a arborelui biliar (Fig. 23.15). Managementul icterului colestatic depinde de cauza de bază și este discutat în secțiunile relevante de mai jos.

hepatomegalie

Hepatomegalia poate apărea ca rezultat al unei măriri generale a ficatului sau din cauza unei tumori hepatice primare sau secundare (Caseta 23.20). Cea mai frecventă tumoare hepatică în țările occidentale este metastaza hepatică, în timp ce cancerul hepatic primar care complică hepatita virală cronică este mai frecvent în Orientul Îndepărtat. Spre deosebire de metastaze, tumorile neuro-endocrine provoacă de obicei hepatomegalie masivă, dar fără pierdere semnificativă în greutate. Ciroza poate fi asociată fie cu hepatomegalie, fie cu dimensiunea redusă a ficatului în boala avansată. Deși toate cauzele de ciroză pot implica hepatomegalie, este mult mai frecventă în bolile hepatice alcoolice și

Ficat mare (hepatomegalie)

Metastaze hepatice

Chisturi hepatice multiple sau mari

Ciroză (precoce): NAFLD, alcool, hemocromatoză

Obstrucția ieșirii venei hepatice

Infiltrare: amiloid

Ficat mic

• Ciroza (tarzie)

hemocromatoza. Hepatomegalia se poate rezolva la pacienții cu ciroză alcoolică atunci când încetează să bea.

Ascita

Ascita este prezentă atunci când există o acumulare de lichid liber în cavitatea peritoneală. Cantități mici de ascită sunt asimptomatice, dar cu acumulări mai mari de lichid (> 1 L) există distensie abdominală, plenitudine în flancuri, matețe de schimbare la percuție și, când ascita este marcată, un fior fluid. Alte caracteristici includ eversiunea ombilicului, herniile, striile abdominale, divaricarea recților și edemul scrotal. Venele abdominale superficiale dilatate pot fi observate dacă ascita se datorează hipertensiunii portale.

Fiziopatologia

Ascita are numeroase cauze, dintre care cele mai frecvente sunt bolile maligne, ciroza și insuficiența cardiacă. Multe tulburări primare ale peritoneului și organelor viscerale pot provoca, de asemenea, ascită, iar acestea trebuie luate în considerare chiar și la un pacient cu boală hepatică cronică (caseta 23.21). Vasodilatația splanhnică este considerată a fi principalul factor care duce la ascită în ciroză. Aceasta este mediată de vasodilatatoare (în principal oxid nitric) care sunt eliberate atunci când hipertensiunea portală provoacă șuntarea sângelui în circulația sistemică. Tensiunea arterială sistemică scade din cauza vasodilatației splanhnice pronunțate pe măsură ce ciroza avansează. Aceasta duce la activarea sistemului renină-angiotensină cu aldosteronism secundar, creșterea activității nervoase simpatice, creșterea secreției atriale de hormon natriuretic și modificarea activității sistemului kalikreină-kinină (Fig. 23.16). Aceste sisteme tind să normalizeze presiunea arterială, dar produc retenție de sare și apă. În acest context, combinația dintre vasodilatația arterială splanhică și hipertensiunea portală modifică permeabilitatea capilară intestinală, favorizând acumularea de lichid în peritoneu.

Investigatii

Ecografia este cel mai bun mijloc de depistare a ascitei, în special la obezi și la cei cu volume mici de lichid. Paracenteza (dacă este necesar sub ghidaj ultrasonic) poate fi utilizată pentru a obține lichid ascitic pentru analiză. Apariția lichidului ascitic poate indica cauza de bază (caseta 23.22). Revărsările pleurale se găsesc la aproximativ 10% dintre pacienți, de obicei pe partea dreaptă (hidrotoraxul hepatic); majoritatea sunt mici și identificate doar pe radiografia toracică, dar ocazional apare un hidrotorax masiv. Efuziunile pleurale, în special cele de pe partea stângă, nu trebuie presupuse a fi datorate ascitei.

Măsurarea concentrației de proteine și a gradientului de albumină seric-ascita (SAAG) sunt utilizate pentru a distinge un transudat de un exsudat. Pacienți cirotici

Reducerea
metabolismului aldosteronului

Activarea
sistemului renină-angiotensină

► Subumplere . de circulatie

Scăderea
fluxului sanguin renal

J
Vasodilatatia splanhnica

Cauza/aspect

Ciroza: limpede, de culoare pai sau verde deschis

Boală malignă: sângeroasă

Infecție: tulbure

Comunicare biliară: colorare abundentă a bilei

Obstructie limfatica: alb-laptos (chilos)

Investigatii utile

Albumina totala (plus albumina serica) si proteine*

Amilază

*Pentru a calcula gradientul de albumină ser-ascita (SAAG).

de obicei dezvoltă un transudat cu o concentrație totală de proteine sub 25 g/L și relativ puține celule. Cu toate acestea, la până la 30% dintre pacienți, concentrația totală de proteine este mai mare de 30 g/L. În aceste cazuri, este util să se calculeze SAAG prin scăderea concentrației albuminei lichidului ascitic din albumina serică. Un gradient mai mare de 11 g/L este 96% predictiv că ascita se datorează hipertensiunii portale. Obstrucția ieșirii venoase din cauza insuficienței cardiace sau obstrucția a ieșirii venoase hepatice poate provoca, de asemenea, o ascită transudativă, așa cum este indicat de un gradient de albumină peste 11 g/L, dar, spre deosebire de ciroză, conținutul total de proteine este de obicei peste 25 g/L.

Ascita exudativă (concentrația proteinei ascitice > 25 g/L sau un SAAG < 11 g/L) ridică posibilitatea de infecție (în special tuberculoză), malignitate, obstrucție venoasă hepatică, ascită pancreatică sau, rar, hipotiroidism. Activitatea amilazei ascitice peste 1000 U/L identifică ascită pancreatică, iar concentrațiile scăzute de glucoză din ascită sugerează boală malignă sau tuberculoză. Examenul citologic poate evidenția celule maligne (o treime dintre pacienții cirotici cu robinet cu sânge au un carcinom hepatocelular). Numărările de leucocite polimorfonucleare peste 250 x 106/L sugerează cu tărie infecția (peritonită bacteriană spontană, vezi mai jos). Laparoscopia poate fi valoroasă în depistarea bolii peritoneale.

management

Tratamentul cu succes ameliorează disconfortul, dar nu prelungeşte viaţa; dacă este prea viguroasă, poate produce tulburări grave ale echilibrului hidro-electrolitic și poate precipita encefalopatia hepatică (p. 941). Tratamentul ascitei transudative se bazează pe limitarea aportului de sodiu și apă, promovarea producției de urină cu diuretice și, dacă este necesar, îndepărtarea directă a ascitei prin paracenteză. Ascita exudativă din cauza malignității este tratată cu paracenteză, dar înlocuirea lichidelor nu este în general necesară. În timpul gestionării ascitei, pacientul trebuie cântărit în mod regulat. Diureticele trebuie titrate pentru a elimina mai mult de 1 L de lichid pe zi, astfel încât greutatea corporală nu trebuie să scadă cu mai mult de 1 kg pe zi pentru a evita epuizarea excesivă de lichide.

Restricție de sodiu și apă

Restricționarea aportului de sodiu alimentar este esențială pentru a obține un echilibru negativ al sodiului, iar câțiva pacienți pot fi gestionați satisfăcător numai prin aceasta. Restricționarea aportului de sodiu la 100 mmol/zi („dietă fără sare adăugată") este de obicei adecvată. Medicamentele care conțin cantități relativ mari de sodiu și cele care promovează retenția de sodiu, cum ar fi medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), trebuie evitate (caseta 23.23). Restricționarea aportului de apă la 1,0-1,5 L/zi este necesară numai dacă sodiul plasmatic scade sub 125 mmol/L.

Diuretice

Majoritatea pacienților necesită diuretice în plus față de restricția de sodiu. Spironolactona (100-400 mg/zi) este medicamentul de primă linie deoarece este un antagonist puternic al aldosteronului; poate provoca ginecomastie dureroasa si hiperkaliemie, caz in care amilorida (5-10 mg/zi) poate fi inlocuita. Unii pacienți necesită și diuretice de ansă, cum ar fi furosemidul, dar acestea pot provoca dezechilibru hidroelectrolitic și disfuncție renală. Diureza poate fi îmbunătățită dacă pacienții sunt odihniți în pat, poate pentru că fluxul sanguin renal crește în poziție orizontală. Pacienții care nu răspund la dozele de 400 mg spironolactonă și 160 mg furosemid sau care nu pot tolera aceste doze din cauza hiponatremiei sau a insuficienței renale sunt considerați ca având ascita refractară sau rezistentă la diuretice și trebuie tratați prin alte măsuri.

Paracenteza

Tratamentul de primă linie al ascitei refractare este paracenteza de volum mare. Paracenteza până la uscăciune este sigură, cu condiția ca circulația să fie susținută cu un coloid intravenos, cum ar fi albumina umană (6-8 g per litru de ascita îndepărtat, de obicei sub formă de 100 ml de soluție de albumină umană 20% (HAS) pentru fiecare 1,5-2 L de ascita drenată) sau un alt expansor de plasmă. Paracenteza poate fi folosită ca terapie inițială sau atunci când alte tratamente eșuează.

Stent portosistemic intrahepatic transjugular Un șunt stent portosistemic intrahepatic transjugular (TIPSS) (p. 947) poate ameliora ascita rezistentă, dar nu prelungește viața; poate fi o opțiune în care singura alternativă este paracenteza frecventă, de volum mare. Poate fi utilizat la pacienții care așteaptă un transplant hepatic sau la cei cu funcție hepatică rezonabilă, dar poate agrava encefalopatia la cei cu funcție slabă.

Şunt peritoneo-venos

Șuntul peritoneo-venos este un tub lung cu o supapă de reținere care merge subcutanat de la peritoneu la vena jugulară internă a gâtului; permite lichidului ascitic să treacă direct în circulația sistemică. Complicațiile, inclusiv infecția, tromboza venei cave superioare, edemul pulmonar, sângerarea de la varice esofagiene și coagulopatia intravasculară diseminată, limitează utilizarea acesteia, iar inserarea acestor șunturi este acum rară.

Complicații

Insuficiență renală

Insuficiența renală poate apărea la pacienții cu ascită. Poate fi prerenală din cauza vasodilatației din sepsis și/sau terapiei diuretice, sau din cauza sindromului hepatorenal.

Sindromul hepatorenal

Aceasta apare la 10% dintre pacienții cu ciroză avansată complicată de ascită. Există două tipuri clinice; ambele sunt mediate de vasoconstrictie renala datorita subumplerii circulatiei arteriale.

• Sindromul hepatorenal de tip 1 se caracterizează prin oligurie progresivă, o creștere rapidă a creatininei serice și un prognostic foarte prost (fără tratament, supraviețuirea mediană este mai mică de 1 lună). De obicei nu există proteinurie, o excreție de sodiu în urină mai mică de 10 mmol/zi și un raport de osmolaritate urină/plasmă mai mare de 1,5. Alte cauze nefuncționale ale insuficienței renale trebuie excluse înainte de a se pune diagnosticul. Tratamentul constă în perfuzii de albumină în combinație cu terlipresină și este eficient la aproximativ două treimi dintre pacienți. Hemodializa nu trebuie utilizată în mod obișnuit, deoarece nu îmbunătățește rezultatul.

Pacienții care supraviețuiesc ar trebui luați în considerare pentru transplant hepatic.

• Sindromul hepatorenal de tip 2 apare de obicei la pacienții cu ascită refractară, se caracterizează printr-o creștere moderată și stabilă a creatininei serice și are un prognostic mai bun.

Peritonita bacteriana spontana

Peritonita bacteriană spontană (SBP) se poate prezenta cu dureri abdominale, sensibilitate la rebound, absența zgomotelor intestinale și febră la un pacient cu caracteristici evidente de ciroză și ascită. Semnele abdominale sunt ușoare sau absente la aproximativ o treime dintre pacienți, iar la acești pacienți encefalopatia hepatică și febra sunt caracteristicile principale. Paracenteza de diagnosticare poate arăta lichid tulbure, iar un număr de neutrofile ascitice peste 250 x 106/L indică aproape invariabil infecție. Sursa de infecție nu poate fi determinată de obicei, dar majoritatea organismelor izolate sunt de origine enterică și cel mai frecvent se găsește Escherichia coli. Cultura ascitică în sticle de hemocultură oferă cel mai mare randament de organisme. SBP trebuie să fie diferențiată de alte urgențe intra-abdominale, iar descoperirea mai multor organisme pe cultură ar trebui să trezească suspiciunea de un viscus perforat.

Tratamentul trebuie început imediat cu antibiotice cu spectru larg, cum ar fi cefotaxima sau piperacilină/tazobactam). Recidiva TAS este frecventă, dar poate fi redusă cu chinolone profilactice, cum ar fi norfloxacina sau ciprofloxacina (caseta 23.24).

„La pacienții cu un episod anterior de TAS și ascită continuă, norfloxacina 400 mg/zi previne recurența (NNTB 4.5).” „La pacienții cu ciroză care au avut o hemoragie gastrointestinală, antibioticele profilactice reduc riscul de peritonită bacteriană (NNTB 12,5) și îmbunătățesc supraviețuirea (NNTB 11).”

Gines P, și colab. Hepatologie 1990; 12:716.

Bernard B, și colab. Hepatologie 1999; 29:1655-1661.

Pentru mai multe informații: ^^Fwww.easl.eu/_clinical-practice-guideline/

Prognoză

Doar 10-20% dintre pacienți supraviețuiesc 5 ani de la prima apariție a ascitei din cauza cirozei. Cu toate acestea, perspectiva nu este universal slabă și este cea mai bună la cei cu o funcție hepatică bine întreținută și un răspuns bun la terapie. Prognosticul este, de asemenea, mai bun atunci când este prezentă o cauză tratabilă pentru ciroza de bază sau când este găsită o cauză precipitantă pentru ascită, cum ar fi aportul în exces de sare. Mortalitatea la 1 an este de 50% in urma primului episod de peritonita bacteriana.

Encefalopatie hepatică

Encefalopatia hepatică este un sindrom neuropsihiatric cauzat de o boală hepatică. Pe măsură ce progresează, confuzia este urmată de comă. Confuzia trebuie diferențiată de delirium tremens și encefalopatia Wernicke, iar comă de hematomul subdural, care poate apărea la alcoolici după o cădere (caseta 23.25). Caracteristicile includ schimbări ale intelectului, personalității, emoțiilor și

Diagnosticul diferențial al encefalopatiei hepatice

Sângerare intracraniană (hematom subdural, extradural, p. 1218)

Intoxicație cu droguri sau alcool (pag. 252 și 254)

Delirium tremens/sevraj de alcool (pag. 253)

Encefalopatia lui Wernicke (p. 253)

Tulburări psihice primare (p. 242)

Hipoglicemie (pag. 814)

Boala neurologică Wilson (p. 1198)

Stare post-ictală

Medicamente (în special sedative, antidepresive)

Deshidratare (inclusiv diuretice, paracenteză)

Manevrarea portosistemică

Infecţie

Hipokaliemie

Constipaţie

TÎncărcare de proteine (inclusiv sângerare gastrointestinală)

conștiință, cu sau fără semne neurologice. Gradul de encefalopatie poate fi clasificat de la 1 la 4, în funcție de aceste caracteristici, iar acest lucru este util în evaluarea răspunsului la terapie (vezi Caseta 23.9, p. 933). Când un episod se dezvoltă acut, poate fi găsit un factor precipitant (Caseta 23.26). Primele trăsături sunt foarte ușoare și ușor de trecut cu vederea, dar, pe măsură ce starea devine mai severă, se dezvoltă apatie, incapacitate de concentrare, confuzie, dezorientare, somnolență, tulburări de vorbire și în cele din urmă comă. Uneori apar convulsii. Examinarea arată, de obicei, un tremur de zgomot (asterixis), incapacitatea de a efectua sarcini simple de aritmetică mentală sau de a desena obiecte precum o stea (apraxia constructivă; p. 923) și, pe măsură ce starea progresează, hiperreflexie și răspunsuri plantare extensoare bilaterale. Encefalopatia hepatică cauzează rareori semne neurologice focale; dacă acestea sunt prezente, trebuie căutate alte cauze. Fetor hepaticus, un miros dulce de mucegai la respirație, este de obicei prezent, dar este mai mult un semn al insuficienței hepatice și al șuntării portosistemice decât al encefalopatiei hepatice. Rareori, encefalopatia hepatică cronică (degenerarea hepatocerebrală) dă naștere la combinații variabile de disfuncție cerebeloasă, sindroame parkinsoniene, paraplegie spastică și demență.

Fiziopatologia

Se crede că encefalopatia hepatică se datorează unei tulburări a funcției creierului provocată de neurotoxinele circulante care sunt în mod normal metabolizate de ficat. În consecință, cei mai mulți pacienți afectați au dovezi de insuficiență hepatică și șuntare portosistemică a sângelui, dar echilibrul dintre acestea variază de la individ la individ. Un anumit grad de insuficiență hepatică este un factor cheie, deoarece șuntarea portosistemică a sângelui în sine nu provoacă aproape niciodată encefalopatie. „Neurotoxinele” care cauzează encefalopatia sunt necunoscute, dar se crede că sunt în principal substanțe azotate produse în intestin, cel puţin parţial prin acţiunea bacteriilor. Aceste substanțe sunt în mod normal metabolizate de către ficatul sănătos și excluse din circulația sistemică. Amoniacul are

tradiţional considerat un factor important. Interesul recent s-a concentrat asupra acidului y-aminobutiric (GABA) ca mediator, împreună cu octopamina, aminoacizii, mercaptanii și acizii grași care pot acționa ca neurotransmițători. Creierul în ciroză poate fi, de asemenea,

sensibilizat la alți factori, cum ar fi medicamentele care pot precipita encefalopatia hepatică (vezi Caseta 23.26). Perturbarea funcției barierei hemato-encefalice este o caracteristică a insuficienței hepatice acute și poate duce la edem cerebral.

Investigatii

Diagnosticul poate fi pus de obicei clinic, dar atunci când există dubii, o electroencefalogramă (EEG) arată încetinirea difuză a undelor alfa normale cu eventuala dezvoltare a undelor delta. Amoniacul arterial este de obicei crescut la pacienții cu encefalopatie hepatică. Cu toate acestea, concentrațiile crescute pot apărea în absența encefalopatiei clinice, făcând această investigație de valoare diagnostică mică.

management

Principiile sunt tratarea sau eliminarea cauzelor precipitante (vezi Caseta 23.26) și suprimarea producției de neurotoxine de către bacterii în intestin. Restricția proteinelor dietetice este rareori necesară și nu mai este recomandată ca tratament de primă linie deoarece este negustătoare și poate duce la o agravare a stării nutriționale la pacienții deja subnutriți. Lactuloza (15-30 ml de 3 ori pe zi) este crescută treptat până când intestinele se mișcă de două ori pe zi. Produce un efect laxativ osmotic, reduce pH-ul conținutului colonic, limitând astfel absorbția colonică a amoniacului și promovează încorporarea azotului în bacterii. Rifaximina (400 mg de 3 ori pe zi) este un antibiotic bine tolerat, neabsorbit, care acționează prin reducerea conținutului bacterian al intestinului și s-a dovedit a fi eficient. Poate fi utilizat în plus sau ca alternativă la lactuloză dacă diareea devine supărătoare. Encefalopatia cronică sau refractară este una dintre principalele indicații pentru transplantul de ficat.

Sângerare variceală

Hemoragia gastro-intestinală superioară acută de la varicele gastro-esofagiene (Fig. 23.17) este frecventă în bolile hepatice cronice. Investigarea și managementul sunt discutate la pagina 853 și managementul specific al sângerării variceale la pagina 946.

CIROZĂ

Ciroza se caracterizează prin fibroză hepatică difuză și formare de noduli. Poate apărea la orice vârstă, are o morbiditate semnificativă și este o cauză importantă de deces prematur. La nivel mondial, cele mai frecvente cauze sunt hepatita virală cronică, consumul excesiv de alcool prelungit și NAFLD. Ciroza este cea mai frecventă cauză a hipertensiunii portale și a complicațiilor acesteia.

Cauzele cirozei sunt enumerate în Caseta 23.27; orice afecțiune care duce la moartea hepatocitelor persistentă sau recurentă, cum ar fi infecția cronică cu hepatita C, boala hepatică alcoolică (ALD) sau NAFLD poate duce la ciroză. De asemenea, poate apărea în leziuni sau obstrucții biliare prelungite, așa cum se găsește în ciroza biliară primară (CBP),

colangita sclerozantă primară și stricturile biliare post-chirurgicale. Blocarea persistentă a întoarcerii venoase din ficat, cum apare în boala venoocluzivă și sindromul Budd-Chiari, poate duce, de asemenea, la ciroză.

Fiziopatologia

În urma leziunilor hepatice, celulele stelate din spațiul Disse (vezi Fig. 23.3, p. 925) sunt activate de citokinele produse de celulele Kupffer și hepatocite. Aceasta transformă celula stelata într-o celulă asemănătoare miofibroblastelor, capabilă să producă colagen, citokine proinflamatorii și

Fig. 23.17 Varice: vederi endoscopice. A] Varice esofagiene (săgeți) la capătul inferior al esofagului. [B] Varice gastrice (săgeți). C] Apariția varicelor esofagiene în urma aplicării benzilor de strangulare (ligatura cu bandă, săgeată).

Ciroză

Fig. 23.18 Caracteristici histologice în ficat normal, fibroză hepatică și ciroză. A] Ficat normal. Coloane de hepatocite cu grosimea de 1-2 celule iradiază din tracturile porte (PT) către venele centrale. Tractul portal conține o ramură normală a căii biliare intralobulare a arterei hepatice și radicalul venos portal.]B] Fibroza de legătură (pătată în roz, săgeți) care se răspândește în jurul venei hepatice și a celulelor hepatice unice (pericelulare) și leagă tracturile portale adiacente și venele hepatice.]C] Un ficat cirotic. Arhitectura ficatului este perturbată. Aranjamentul normal al tractului portal și al venelor hepatice este acum pierdut și nodulii hepatocitelor în proliferare sunt rupti de fire de țesut fibros colorat cu roz/portocaliu (săgeți) formând noduli cirotici (NC).

alți mediatori care promovează deteriorarea hepatocitelor și fibroza tisulară (vezi Fig. 23.4, p. 925).

Ciroza este un diagnostic histologic (Fig. 23.18). Evoluează de-a lungul anilor pe măsură ce fibroza progresivă și pierderea hepatocitelor pe scară largă duc la distorsiunea arhitecturii normale a ficatului care perturbă vascularizația hepatică, provocând șunturi portosistemice. Aceste modificări afectează de obicei întregul ficat, dar în ciroza biliară (de exemplu, PBC) pot fi neregulate. Ciroza poate fi clasificată histologic în:

• Ciroza micronodulară, caracterizată prin noduli mici de aproximativ 1 mm în diametru și observată de obicei în ciroza alcoolică.

• Ciroza macronodulară, caracterizată prin noduli mai mari de diferite dimensiuni. Zonele de colaps anterior al arhitecturii ficatului sunt evidențiate de cicatrici fibroase mari.

Caracteristici clinice

Prezentarea clinică este foarte variabilă. Unii pacienti sunt asimptomatici iar diagnosticul se pune incidental la ecografie sau la interventie chirurgicala. Alții prezintă hepatomegalie izolată, splenomegalie, semne de hipertensiune portală (p. 945) sau insuficiență hepatică. Când simptomele sunt prezente, acestea sunt adesea nespecifice și includ slăbiciune,

oboseală, crampe musculare, scădere în greutate, anorexie, greață, vărsături și disconfort abdominal superior (caseta 23.28). Ciroza se va prezenta ocazional din cauza dificultății de respirație din cauza unui revărsat pleural drept mare sau cu sindrom hepatopulmonar (p. 975).

Hepatomegalia este frecventă atunci când ciroza este cauzată de ALD sau hemocromatoză. Distrugerea progresivă a hepatocitelor și fibroza reduc treptat dimensiunea ficatului pe măsură ce boala progresează în alte cauze de ciroză. O reducere a dimensiunii ficatului este deosebit de frecventă dacă cauza este hepatita virală sau boala hepatică autoimună. Ficatul este adesea dur, neregulat și lipsit de sensibilitate. Icterul este ușor când apare pentru prima dată și se datorează în primul rând lipsei de excreție a bilirubinei. Eritemul palmar poate fi observat la începutul bolii, dar are o valoare diagnostică limitată, deoarece apare în multe alte afecțiuni asociate cu o circulație hiperdinamică, inclusiv în sarcina normală, precum și la unele persoane sănătoase. Telangiectaziile de păianjen apar și cuprind o arteriolă centrală (care ridică ocazional suprafața pielii), din care iradiază vase mici. Ele variază în dimensiune de la 1 la 2 mm în diametru și se găsesc de obicei doar deasupra mameloanelor. Una sau două telangiectazii mici de păianjen pot fi prezente la aproximativ 2% dintre persoanele sănătoase și pot apărea tranzitoriu în număr mai mare în al treilea trimestru de sarcină, dar în rest sunt un indicator puternic al bolii hepatice. Telangiectazia de păianjen florid, ginecomastia și mărirea parotidiană sunt cele mai frecvente în ciroza alcoolică. Pigmentarea este cea mai izbitoare în hemocromatoză și în orice ciroză asociată cu colestază prelungită. De asemenea, se dezvoltă șunturi arteriovenoase pulmonare, ducând la hipoxemie și în cele din urmă la cianoză centrală, dar aceasta este o caracteristică tardivă.

Modificările endocrine sunt observate mai ușor la bărbați, care prezintă pierderea distribuției părului masculin și a testiculelor

Hepatomegalie (deși ficatul poate fi, de asemenea, mic) Icter

• Ascita

Modificări circulatorii: telangiectazie de păianjen, eritem palmar, cianoză

Modificări endocrine: pierderea libidoului, căderea părului

Barbati: ginecomastie, atrofie testiculara, impotenta Femei: atrofie mamara, menstruatie neregulata, amenoree

Tendință hemoragică: vânătăi, purpură, epistaxis

Hipertensiune portală: splenomegalie, vase colaterale, sângerare variceală

Encefalopatie hepatică (portosistemică).

Alte caracteristici: pigmentare, clubbing digital, contractura lui Dupuytren

atrofie. Ginecomastia este frecventă și se poate datora unor medicamente precum spironolactona. Vânătăile ușoare devin mai frecvente pe măsură ce ciroza avansează.

Splenomegalia și formarea vaselor colaterale sunt caracteristici ale hipertensiunii portale, care apare în boala mai avansată (vezi mai jos). Ascita semnifică și o boală avansată. Dovezile de encefalopatie hepatică devin, de asemenea, comune odată cu progresia bolii. Caracteristicile nespecifice ale bolii hepatice cronice includ bataia degetelor de la mâini și de la picioare. Contractura lui Dupuytren este considerată în mod tradițional o complicație a cirozei, dar dovezile pentru aceasta sunt slabe. Insuficiența hepatică cronică se dezvoltă atunci când capacitatea metabolică a ficatului este depășită. Se caracterizează prin prezența encefalopatiei și/sau ascitei. Termenul „decompensare hepatică" sau „boală hepatică decompensată" este adesea folosit atunci când apare insuficiența hepatică cronică.

Alte caracteristici clinice și de laborator pot fi prezente (caseta 23.29); acestea includ edem periferic, insuficiență renală, icter și hipoalbuminemie și anomalii de coagulare datorate sintezei proteice defectuoase.

management

Aceasta include tratamentul cauzei de bază, menținerea nutriției și tratamentul complicațiilor, inclusiv ascită, encefalopatie hepatică, hipertensiune portală și varice. Odată pus diagnosticul de ciroză, trebuie efectuată endoscopie pentru screeningul varicelor esofagiene (p. 946) și repetată la fiecare 2 ani. Deoarece ciroza este asociată cu un risc crescut de carcinom hepatocelular (HCC), pacienții trebuie supuși supravegherii regulate pentru aceasta (p. 967).

Insuficiența hepatică cronică datorată cirozei poate fi tratată și prin transplant de ficat. În prezent, aceasta reprezintă aproximativ trei sferturi din toate transplanturile de ficat (p. 978).

Prognoză

Prognosticul general în ciroză este prost. Mulți pacienți prezintă o boală avansată și/sau complicații grave care implică o mortalitate ridicată. În general, doar 25% dintre pacienți supraviețuiesc 5 ani de la diagnostic, dar, acolo unde funcția hepatică este bună, 50% supraviețuiesc timp de 5 ani și 25% până la 10 ani. Prognosticul este mai favorabil atunci când cauza de bază a cirozei poate fi corectată, ca în abuzul de alcool, hemocromatoză sau boala Wilson.

Testele de laborator oferă doar un ghid aproximativ pentru prognosticul la pacienții individuali. Deteriorarea funcției hepatice, evidențiată de icter, ascită sau encefalopatie,

indică un prognostic prost, cu excepția cazului în care este găsită o cauză tratabilă, cum ar fi infecția. Creșterea bilirubinei, scăderea albuminei (sau o concentrație de albumină < 30 g/L), hiponatremie marcată (< 120 mmol/L) care nu se datorează terapiei diuretice și un PT prelungit sunt toate caracteristici de prognostic prost (Casele 23.30 și 23.31). Scorul Child-Pugh

23.30 Clasificarea Child-Pugh a prognosticului în ciroză

23.31 Supraviețuirea în ciroză

23.32 Rata de supraviețuire la un an în funcție de scorul MELD

și, mai recent, scorul MELD (Model for End-stage Liver Disease) poate fi folosit pentru a evalua prognosticul. MELD este mai dificil de calculat la pat, dar, spre deosebire de scorul Child-Pugh, include funcția renală; dacă aceasta este afectată, se știe că este o caracteristică de prognostic slab în stadiul terminal al bolii (caseta 23.32). Deși

aceste scoruri oferă un ghid de prognostic, evoluția cirozei poate fi imprevizibilă, deoarece pot apărea complicații precum sângerarea variceală.

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ

Acest lucru complică frecvent ciroza, dar are alte cauze. Gradientul normal al presiunii venoase hepatice (diferența dintre presiunea venoasă hepatică înclinată și presiunea venoasă hepatică liberă, vezi mai jos) este de 5-6 mm Hg. Hipertensiunea portală semnificativă clinic este prezentă atunci când gradientul depășește 10 mm Hg și riscul de sângerare variceală crește peste un gradient de 12 mm Hg. Creșterea rezistenței vasculare este frecventă. Cauzele sunt clasificate în funcție de principalele locuri de obstrucție a fluxului sanguin în sistemul venos portal (Fig. 23.19). Obstructia venei porte extrahepatice este sursa obisnuita de hipertensiune portala in copilarie si adolescenta, in timp ce ciroza cauzeaza cel putin 90% din cazurile de hipertensiune portala la adulti in tarile dezvoltate. Schistosomiaza este cea mai frecventă cauză de hipertensiune portală la nivel mondial, dar este rar în afara zonelor endemice (ex. Egipt; p. 376).

<5 Post-hepatic post-sinusoidal

Sindromul Budd-Chiari

<3 Sinusoidal

Ciroză*

Boala polichistică a ficatului

Hiperplazia regenerativă nodulară

Boală malignă metastatică

@ Presinusoidal intrahepatic

Schistosomiaza*

Hepatic congenital

fibroză

Droguri

Clorura de vinil

Sarcoidoza

Pre-sinusoidal prehepatic

Tromboză venă portă datorată sepsis (ombilical, piemie portală) sau procoagulopatie sau secundară cirozei

Traumatisme abdominale, inclusiv intervenții chirurgicale

Fig. 23.19 Clasificarea hipertensiunii portale în funcție de locul obstrucției vasculare. — Cea mai frecventă cauză. Rețineți că ocluzia venei splenice poate urma, de asemenea, pancreatită, ducând la varice gastrice.

Sângerări varice: esofagiene, gastrice, altele (rar)

Gastropatie congestivă

Hipersplenism

Caracteristici clinice

Caracteristicile clinice rezultă în principal din congestia venoasă portală și formarea vaselor colaterale (caseta 23.33). Splenomegalia este o constatare cardinală, iar diagnosticul de hipertensiune portală este neobișnuit atunci când splenomegalia nu poate fi detectată clinic sau prin ultrasonografie. Splina este rareori mărită cu mai mult de 5 cm sub marginea costală stângă la adulți, dar o splenomegalie mai accentuată poate apărea în copilărie și adolescență. Vasele colaterale pot fi vizibile pe peretele abdominal anterior și ocazional mai multe iradiază din ombilic pentru a forma un caput medusae. Rareori, un vas colateral ombilical mare are un flux sanguin suficient pentru a produce un zumzet venos la auscultare (sindromul Cruveilhier-Baumgarten). Cea mai importantă formare a vaselor colaterale are

loc în esofag și stomac, iar aceasta poate fi o sursă de sângerare severă. Varicele rectale provoacă, de asemenea, sângerare și sunt adesea confundate cu hemoroizi (care nu sunt mai frecvente în hipertensiunea portală decât în populația generală). Fetor hepaticus rezultă din șuntarea portosistemică a sângelui, care permite mercaptanilor să treacă direct în plămâni.

Ascita apare ca urmare a retenției renale de sodiu și a hipertensiunii portale care se pot datora, de exemplu, hipertensiunii portale post-hepatice (obstrucția fluxului hepatic, p. 939) sau cirozei.

Cea mai importantă consecință a hipertensiunii portale este sângerarea variceală, care apare de obicei din varicele esofagiene situate la 3-5 cm de joncțiunea gastro-esofagiană sau din varicele gastrice. Dimensiunea varicelor, caracteristicile variceale endoscopice, cum ar fi petele și dungile roșii, presiunea portală ridicată și insuficiența hepatică sunt toți factori generali care predispun la sângerare. Medicamentele capabile să provoace eroziunea mucoasei, cum ar fi salicilații și AINS, pot precipita, de asemenea, sângerarea. Sângerarea variceală este adesea severă și recurentă dacă nu se administrează tratament preventiv.

Fiziopatologia

Rezistența vasculară portală crescută duce la o reducere treptată a fluxului de sânge portal către ficat și, simultan, la dezvoltarea vaselor colaterale, permițând sângelui portal să ocolească ficatul și să intre direct în circulația sistemică. Șuntarea portosistemică are loc, în special în tractul gastrointestinal și în special în esofag distal, stomac și rect, în peretele abdominal anterior și în vascularizația renală, lombară, ovariană și testiculară. Varicele stomale pot apărea și la locul unei ileostomii. Pe măsură ce formarea vaselor colaterale progresează, mai mult de jumătate din fluxul sanguin portal poate fi deviat direct către circulația sistemică. Fluxul portal crescut contribuie la hipertensiunea portală, dar nu este factorul dominant.

Investigatii

Diagnosticul este adesea pus clinic. Măsurătorile presiunii venoase portale sunt rareori necesare pentru evaluarea clinică sau managementul de rutină, dar pot fi utilizate pentru a confirma hipertensiunea portală și pentru a diferenția formele sinusoidale și pre-sinusoidale. Măsurătorile presiunii sunt efectuate utilizând un cateter cu balon introdus pe calea transjugulară (prin vena cavă inferioară într-o venă hepatică și apoi venulă hepatică) pentru a măsura presiunea venoasă hepatică înclinată (WHVP). Aceasta este o măsurare indirectă a presiunii venei porte. Trombocitopenia este frecventă din cauza hipersplenismului, iar numărul de trombocite este de obicei în regiunea de 100 x 109/L; valori sub 50 x 109/L sunt mai puțin frecvente. Leucopenia apare ocazional, dar anemia este rareori atribuită direct hipersplenismului; dacă se găsește anemie, trebuie căutată o sursă de sângerare.

Cea mai utilă investigație este endoscopia pentru a determina dacă sunt prezente varice gastro-esofagiene (vezi Fig. 23.17, p. 942). Odată pus diagnosticul de ciroză, trebuie

efectuată endoscopie pentru depistarea varicelor esofagiene (și repetată la fiecare 2 ani). Ecografia arată adesea caracteristici ale hipertensiunii portale, cum ar fi splenomegalia și vasele colaterale și uneori poate indica cauza, cum ar fi boala hepatică sau tromboza venei portă. Angiografia CT și RMN pot identifica extinderea cheagului de venă portă și sunt utilizate pentru a identifica permeabilitatea venei hepatice.

management

Hemoragia gastro-intestinală superioară acută de la varicele gastro-esofagiene este o manifestare frecventă a bolii hepatice cronice. În prezența hipertensiunii portale, riscul apariției unei sângerări variceale în decurs de 2 ani variază de la 7% pentru varicele mici până la 30% pentru varicele mari. Mortalitatea în urma unei sângerări variceale s-a îmbunătățit la aproximativ 15% în general, dar este încă de aproximativ 45% la cei cu funcție hepatică deficitară (adică Child-Pugh C).

Managementul hipertensiunii portale se concentrează în mare măsură pe prevenirea și/sau controlul hemoragiei variceale. Cu toate acestea, trebuie amintit că sângerarea poate rezulta și din ulcerația peptică, care este mai frecventă la pacienții cu boală hepatică decât în populația generală. Investigarea și gestionarea sângerării gastrointestinale sunt tratate mai detaliat la pagina 853.

Prevenirea primară a sângerărilor variceale

Dacă la endoscopie sunt identificate varice fără sângerare, terapia cu antagoniști P-adrenoceptori (blocant P) cu propranolol (80-160 mg/zi) sau nadolol este eficientă în reducerea presiunii venoase portale. Administrarea acestor medicamente în doze care reduc ritmul cardiac cu 25% s-a dovedit a fi eficientă în prevenirea primară a sângerării variceale (Caseta 23.34). Eficacitatea P-blocantelor în prevenția primară este similară cu cea a benzării profilactice, care poate fi, de asemenea, luată în considerare, în special la pacienții care nu pot tolera terapia cu P-blocante. Carvedilolul, un P-blocant vasodilatator non-cardioselectiv, este de asemenea eficient.

Managementul hemoragiei variceale acute

Prioritatea în sângerările acute este restabilirea circulației cu sânge și plasmă, nu în ultimul rând pentru că șocul reduce

EBM 23.34 Prevenirea primară a sângerării variceale

„La pacienții cu ciroză, tratamentul cu propranolol reduce sângerarea variceală cu 47% (NNTB 10), decesul din sângerare cu 45% (NNTb 25) și mortalitatea globală cu 22% (NNTB 16).'

• Hayes PC, et al. Lancet 1990; 336:153-156.

Pentru mai multe informații: www.bsg.org.uk

fluxul sanguin hepatic și provoacă deteriorarea în continuare a funcției hepatice. Sursa sângerării trebuie întotdeauna confirmată prin endoscopie, deoarece aproximativ 20% dintre pacienți sângerează din cauza leziunilor non-variceale. Managementul sângerării variceale acute este descris în Caseta 23.35 și ilustrat în Figura 23.20. Toți pacienții cu ciroză și sângerare gastrointestinală trebuie să primească antibiotice profilactice cu spectru larg, cum ar fi ciprofloxacină orală sau cefalosporină intravenoasă, deoarece sepsisul este frecvent și s-a demonstrat că tratamentul cu antibiotice îmbunătățește rezultatele. Măsurile utilizate pentru controlul sângerării varicelor acute includ medicamente vasoactive (de exemplu terlipresină), terapia endoscopică (banding sau scleroterapie), tamponada cu balon, șuntarea transjugulară intrahepatică portosistemică stent (TIPSS) și, mai rar, transecția esofagiană.

Reducerea farmacologică a presiunii venoase portale. Terlipresina este un analog sintetic al vasopresinei care, spre deosebire de vasopresina, poate fi administrat mai degrabă prin injecție intermitentă decât prin perfuzie continuă. Reduce fluxul sanguin portal și/sau rezistența intrahepatică și, prin urmare, reduce presiunea portală. Reduce mortalitatea în cazul sângerării variceale acute. Doza este de 2 mg IV de 4 ori pe zi până la încetarea sângerării, apoi de 1 mg de 4 ori pe zi timp de până la 72 de ore. Este necesară prudență la pacienții cu boală cardiacă ischemică severă sau boală vasculară periferică din cauza proprietăților vasoconstrictoare ale medicamentului.

Ligatura cu bandă și scleroterapia. Acesta este cel mai utilizat tratament inițial și este întreprins, dacă este posibil, în momentul diagnosticului endoscopic (vezi Fig. 23.17C, p. 942). Oprește sângerarea variceală la 80% dintre pacienți și poate fi repetată dacă sângerarea reapare. Ligarea cu bandă implică

varicele fiind aspirate într-un capac plasat la capătul endoscopului, permițându-le să fie obturate cu o bandă de cauciuc strânsă. Variza oclusă se dezvăluie ulterior cu obliterare variceală. Bandingul se repetă la fiecare 4-6 săptămâni până când varicele sunt șterse. Este necesară o endoscopie de urmărire regulată pentru a identifica și trata orice recidivă a varicelor. Ligatura cu bandă are mai puține efecte secundare decât și a înlocuit în mare măsură scleroterapia, o tehnică în care varicele sunt injectate cu un agent sclerozant. Bandingul este asociat cu un risc mai mic de perforare sau strictura esofagiană decât scleroterapia. Suprimarea acidului profilactic cu inhibitori ai pompei de protoni reduce riscul de sângerare secundară din ulcerația indusă de benzi.

Sângerarea activă poate face dificilă terapia endoscopică. Protecția căilor aeriene ale pacientului cu intubație endotraheală poate ajuta endoscopist, facilitând terapia endoscopică și reduce semnificativ riscul de aspirație pulmonară.

tamponare cu balon. Această tehnică folosește un tub Sengstaken-Blakemore care posedă două baloane care exercită presiune în fundul stomacului și în

balon gastric (prins)

Aspirat gastric

respectiv esofagul inferior (Fig. 23.21). Lumenele suplimentare permit aspirarea materialului din stomac și din esofag deasupra balonului esofagian. Această tehnică poate fi utilizată în cazul unei hemoragii care pune viața în pericol dacă terapia endoscopică precoce nu este disponibilă sau nu are succes.

Intubația endotraheală înainte de introducerea tubului reduce riscul de aspirație pulmonară. Tubul trebuie trecut prin gură și prezența lui în stomac trebuie verificată prin auscultarea abdomenului superior în timp ce se injectează aer și prin radiologie. Cea mai sigură tehnică este umflarea balonului în stomac sub vedere endoscopică directă. Tracțiunea blândă este esențială pentru a menține presiunea asupra varicelor. Inițial, numai balonul gastric trebuie umflat, cu 200250 ml de aer, deoarece acest lucru va controla de obicei sângerarea. Umflarea balonului gastric trebuie oprită dacă pacientul simte durere deoarece umflarea accidentală a esofagului poate provoca ruptura esofagiană. Dacă balonul esofagian trebuie utilizat din cauza sângerării continue, acesta trebuie dezumflat timp de aproximativ 10 minute la fiecare 3 ore pentru a evita deteriorarea mucoasei esofagiene. Presiunea din balonul esofagian trebuie monitorizată cu un tensiometru și nu trebuie să depășească 40 mm Hg. Tamponarea cu balon va opri aproape întotdeauna sângerările variceale esofagiene și gastrice, dar este doar o punte către o terapie mai definitivă. Stenturile esofagiene detașabile auto-expandibile reprezintă o nouă alternativă la pacienții cu varice esofagiene hemoragice, dar nu gastrice.

SFATURI. Această tehnică folosește un stent plasat între vena portă și vena hepatică din ficat pentru a oferi un șunt portosistemic și, prin urmare, a reduce presiunea portală (Fig. 23.22). Se efectuează sub control radiologic prin vena jugulară internă; permeabilitatea anterioară a venei porte trebuie determinată angiografic,

Prevenirea secundară a sângerării variceale " 'Vl la pacienţii cu ciroză

Deși TIPSS este mai eficient decât tratamentul endoscopic în reducerea resângerării variceale, nu îmbunătățește supraviețuirea și este asociat cu mai multă encefalopatie.

Jalan R, și colab. Gut 2000; 6:1-15.

Laine L. Hepatology 1995; 22:663-665.

deficiențele de coagulare pot necesita corectarea cu plasmă proaspătă congelată și se asigură acoperire cu antibiotice. Amplasarea cu succes a șunturilor oprește și previne sângerarea variceală. Sângerarea ulterioară necesită investigare și tratament (de exemplu angioplastie), deoarece este de obicei asociată cu îngustarea sau ocluzia șuntului. În urma TIPSS poate apărea encefalopatia hepatică și este gestionată prin reducerea diametrului șuntului. Deși TIPSS este asociat cu mai puține resângerări decât terapia endoscopică, supraviețuirea nu este îmbunătățită (caseta 23.36).

Chirurgie de șunt portosistemic. Intervenția chirurgicală previne sângerarea recurentă, dar duce la o mortalitate ridicată și adesea duce la encefalopatie. În practică, șunturile portosistemice sunt acum rezervate pacienților la care alte tratamente nu au avut succes și sunt oferite doar celor cu funcție hepatică bună.

Secțiunea esofagiană. Rareori, secțiunea chirurgicală a varicelor poate fi efectuată ca ultimă soluție atunci când sângerarea nu poate fi controlată prin alte mijloace, dar mortalitatea operatorie este mare.

Prevenirea secundară a sângerărilor variceale

Beta-blocantele sunt utilizate ca măsură secundară pentru a preveni sângerările variceale recurente. După un tratament de succes prin terapie endoscopică, pacienții trebuie introduși într-un program de bandă esofagiană cu ședințe repetate de terapie la intervale de 1 până la 2 săptămâni, până când varicele sunt eliminate. La persoanele selectate, TIPS poate fi luată în considerare și în acest cadru.

Gastropatie congestivă

Hipertensiunea portală de lungă durată provoacă congestie gastrică cronică, recunoscută la endoscopie ca zone multiple de eritem punctat („gastropatie a pielii de șarpe”). Rareori, leziuni similare apar mai distal în tractul gastrointestinal. Aceste zone pot deveni erodate, provocând sângerare din mai multe locuri. Sângerările acute pot apărea, dar sângerările minore repetate care provoacă anemie feriprivă sunt mai frecvente. Anemia poate fi prevenită prin suplimente orale de fier, dar pot deveni necesare transfuzii de sânge repetate. Reducerea presiunii porte cu propranolol (80-160 mg/zi) este cel mai bun tratament inițial. Dacă acest lucru este ineficient, poate fi întreprinsă o procedură TIPSS.

Ficatul poate fi supus unui număr de infecții diferite. Acestea includ infecții virale hepatotrope și infecții bacteriene și protozoare. Fiecare are caracteristici clinice specifice și necesită terapii țintite.

Hepatită virală

Acest lucru trebuie luat în considerare la orice persoană care prezintă teste de sânge hepatitic hepatic (transaminaze mari). Cauzele sunt enumerate în Caseta 23.37.

Toate aceste virusuri provoacă boli cu caracteristici clinice și patologice similare și care sunt frecvent anicterice sau chiar asimptomatice. Ele diferă prin tendința lor de a provoca infecții acute și cronice. Caracteristicile virusurilor majore ale hepatitei sunt prezentate în Caseta 23.38.

Caracteristicile clinice ale infecției acute

O boală prodromală nespecifică caracterizată prin cefalee, mialgie, artralgie, greață și anorexie precede de obicei dezvoltarea icterului cu câteva zile până la 2 săptămâni. Pot urma vărsături și diaree, iar disconfortul abdominal este frecvent. Urina închisă la culoare și scaunele palide pot preceda icterul. De obicei, există puține semne fizice. Ficatul este adesea sensibil, dar doar puțin mărit. Ocazional, se observă splenomegalie ușoară și limfadenopatie cervicală. Acestea sunt mai frecvente la copii sau la cei cu infecție cu virusul Epstein-Barr (EBV). Simptomele durează rareori mai mult de 3-6 săptămâni. Pot apărea complicații (caseta 23.39), dar sunt rare.

Investigatii

Se dezvoltă un model hepatitic de LFT, cu transaminazele serice de obicei între 200 și 2000 U/L într-un

23.37 Cauzele hepatitei virale

23.39 Complicații ale hepatitei virale acute

Boală hepatică cronică și ciroză (hepatită B și C)

Hepatita recidivanta

infecție acută (de obicei mai scăzută și fluctuantă în infecțiile cronice). Bilirubina plasmatică reflectă gradul de afectare a ficatului. ALP rareori depășește de două ori limita superioară a normalului. Prelungirea PT indică severitatea hepatitei, dar rareori depășește 25 de secunde, cu excepția cazurilor rare de insuficiență hepatică acută. Numărul de celule albe este de obicei normal cu o limfocitoză relativă. Testele serologice confirmă etiologia infecției.

management

Majoritatea persoanelor nu au nevoie de îngrijiri spitalicești. Medicamentele precum sedativele și narcoticele, care sunt metabolizate în ficat, trebuie evitate. Nu sunt necesare modificări specifice ale dietei. Alcoolul trebuie evitat în timpul bolii acute. Intervenția chirurgicală electivă trebuie evitată în cazurile de hepatită virală acută, deoarece există riscul de insuficiență hepatică postoperatorie.

Transplantul hepatic este foarte rar indicat pentru hepatita virală acută complicată de insuficiență hepatică, dar este efectuat în mod obișnuit pentru complicațiile cirozei rezultate din infecția cronică cu hepatita B și C.

Hepatita A

Virusul hepatitei A (HAV) aparține grupului de enterovirusuri picornavirus. HAV este foarte infecțios și se răspândește pe cale fecal-oral. Persoanele infectate, care pot fi asimptomatice, excretă virusul în fecale timp de aproximativ 2-3 săptămâni înainte de apariția simptomelor și apoi timp de încă două săptămâni sau cam asa ceva. Infecția este frecventă la copii, dar adesea asimptomatică, și astfel până la 30% dintre adulți vor avea dovezi serologice de infecție anterioară, dar nu prezintă antecedente de icter. Infecția este, de asemenea, mai frecventă în zonele cu supraaglomerare și salubritate slabă. În focare ocazionale, apa și crustaceele au fost vehiculele de transmitere. Spre deosebire de hepatita B, nu apare o stare cronică de purtător.

Investigatii

A fost găsit un singur antigen HAV și persoanele infectate produc un anticorp pentru acest antigen (anti-HAV). Anti-HAV este important în diagnostic, deoarece HAV este prezent în sânge doar temporar în timpul perioadei de incubație. Excreția în scaun are loc doar 7-14 zile după debutul bolii clinice și virusul nu poate fi crescut cu ușurință. Anti-HAV de tip IgM, indicând un răspuns imun primar, este deja prezent în sânge la debutul bolii clinice și este diagnosticul unei infecții acute cu HAV. Titlurile acestui anticorp scad la niveluri scăzute în aproximativ 3 luni de la recuperare. Anti-HAV de tip IgG nu are valoare diagnostică, deoarece infecția cu HAV este obișnuită și acest anticorp persistă ani de zile după infecție, dar poate fi utilizat ca marker al infecției anterioare cu HAV. Prezența acestuia indică imunitate la HAV.

management

Infecția în comunitate este cel mai bine prevenită prin îmbunătățirea condițiilor sociale, în special prin supraaglomerare și salubritate deficitară. Indivizilor li se poate oferi o protecție substanțială împotriva infecției prin imunizare activă cu un vaccin cu virus inactivat.

Imunizarea ar trebui luată în considerare pentru persoanele cu infecții cronice cu hepatită B sau C. Protecția imediată poate fi asigurată de globulina serică imună dacă aceasta este administrată imediat după expunerea la virus. The

efectul protector al imunoglobulinei serice este atribuit conținutului său anti-HAV. Imunizarea ar trebui luată în considerare pentru cei cu risc deosebit, cum ar fi contacte strânse ale pacienților infectați cu VHA, vârstnici, cei cu alte boli majore și poate femeile însărcinate.

Imunoglobulina serică poate fi eficientă într-un focar de hepatită, într-o școală sau creșă, deoarece injectarea celor expuși riscului previne răspândirea secundară la familii. Persoanele care călătoresc în zone endemice sunt cel mai bine protejate prin vaccinare.

Insuficiența hepatică acută este rară în hepatita A (0,1%) și infecția cronică nu apare. Cu toate acestea, infecția cu HAV la pacienții cu boală hepatică cronică poate provoca o boală gravă sau care pune viața în pericol. La adulți, o fază colestatică cu niveluri crescute de ALP poate complica infecția. Nu există niciun rol pentru medicamentele antivirale în terapia infecției cu HAV.

Hepatita B

Virusul hepatitei B constă dintr-un miez care conține ADN și o enzimă ADN polimerază necesare pentru replicarea virusului. Miezul virusului este înconjurat de proteine de suprafață (Fig. 23.23). Virusul, numit și particulă Dane, și un exces al proteinei sale de suprafață (cunoscut sub numele de antigen de suprafață al hepatitei B) circulă în sânge. Oamenii sunt singura sursă de infecție.

Hepatita B este una dintre cele mai frecvente cauze ale bolilor hepatice cronice și ale carcinomului hepatocelular la nivel mondial. Aproximativ o treime din populația lumii are dovezi serologice de infecție anterioară sau actuală cu hepatita B și aproximativ 350-400 de milioane de oameni sunt purtători cronici de AgHBs.

Hepatita B poate provoca o hepatită virală acută; totuși, infecția acută este adesea asimptomatică, în special atunci când este dobândită la naștere. Mulți indivizi cu hepatită cronică B sunt, de asemenea, asimptomatici.

Riscul de progresie către boală hepatică cronică depinde de sursa și momentul infecției (caseta 23.40). Transmiterea verticală de la mamă la copil în perioada perinatală este cea mai frecventă cauză de infecție la nivel mondial și prezintă cel mai mare risc de infecție cronică continuă. În acest context, răspunsurile imune adaptative la VHB pot lipsi inițial,

Sursa de infecție cu hepatita B și riscul de infecție cronică

Transmisie orizontală (10%)

Consumul de droguri injectabile

Produse sanguine infectate nedepistate

Ace de tatuaje/acupunctură

Sexual (homosexual și heterosexual)

Spații de locuit apropiate/loc de joacă pentru copii (poate contribui la rata mare de transmitere orizontală în Africa)

Transmitere verticală (90%)

• Mamă HBsAg-pozitivă

cu aparenta toleranta imunologica. Mai multe mecanisme contribuie la aceasta.

În primul rând, introducerea antigenului în perioada neonatală este tolerogenă.

În al doilea rând, prezentarea unui astfel de antigen în ficat, așa cum este descris mai sus, promovează toleranța; acest lucru este evident în special în absența unui răspuns semnificativ înnăscut sau inflamator.

În cele din urmă, încărcături foarte mari de antigen pot duce la așa-numita „epuizare” a răspunsurilor imune celulare. Cu toate acestea, starea de toleranță nu este permanentă și poate fi inversată ca urmare a terapiei sau prin modificări spontane ale răspunsurilor înnăscute precum interferon-alfa și celule NK, însoțite de imunopatologie mediată de gazdă.

Hepatita cronică poate duce la ciroză sau HCC, de obicei după decenii de infecție (Fig. 23.24). Infecţia cronică cu VHB este un proces dinamic care poate fi împărţit în cinci faze (Caseta 23.41); cu toate acestea, acestea nu sunt neapărat secvenţiale şi nu toţi pacienţii vor trece prin toate fazele. Trebuie amintit că virusul nu este direct citotoxic pentru celule; mai degrabă este un răspuns imun la antigenele virale afișate pe hepatocitele infectate care inițiază leziuni hepatice. Acest lucru explică de ce pot exista niveluri foarte ridicate de replicare virală, dar puține leziuni hepatocelulare în timpul fazei de „toleranță imună”.

Investigatii

Serologie

VHB conţine mai multe antigene la care persoanele infectate pot face răspunsuri imune (Fig. 23.25); acești antigeni și anticorpii lor sunt importanți în identificarea infecției cu VHB (casetele 23.41 și 23.42), deși disponibilitatea pe scară largă a tehnicilor de reacție în lanț a polimerazei (PCR) pentru a măsura nivelurile de ADN viral în sângele periferic înseamnă că monitorizarea longitudinală este acum ghidată frecvent de evaluarea directă a încărcăturii virale.

Antigenul de suprafață al hepatitei B (HBsAg). AgHBs este un indicator al infecției active, iar un test negativ pentru AgHBs face ca infecția cu VHB să fie foarte puțin probabilă. În insuficiența hepatică acută din hepatita B, afectarea ficatului este mediată de clearance-ul viral și astfel AgHBs este negativ, cu dovezi de infecție recentă demonstrată de prezența IgM de bază pentru hepatita B. HBsAg apare în sânge târziu în perioada de incubație, dar înainte de faza prodromală a hepatitei acute de tip B; poate fi prezent doar pentru câteva zile, dispărând chiar înainte de apariția icterului, dar durează de obicei 3-4 săptămâni și poate

Încărcătura virală

infecţie

Ficat Normal —) Cronic —J Minimal —Hepatită cronică—■ Ciroză—►Histos
hepatocelulară hepatită carcinom inflamator

Fig. 23.24 Istoria naturală a infecției cronice cu hepatită B. Există o fază inițială de imunotoleranță cu niveluri ridicate de virus și biochimie hepatică normală. Apare apoi un răspuns imunologic la virus, cu creșterea transaminazelor serice, care provoacă leziuni hepatice: hepatită cronică. Dacă acest răspuns este susținut timp de mulți ani și clearance-ul viral nu are loc prompt, hepatita cronică poate duce la ciroză. La persoanele cu un răspuns imunologic de succes, încărcătura virală scade, anticorpul HBe se dezvoltă și nu mai există leziuni hepatice. Unii indivizi pot dezvolta ulterior mutanți ADN-VHB care scapă de reglarea imună, iar încărcătura virală crește din nou odată cu hepatita cronică. Mutațiile din proteina de bază au ca rezultat incapacitatea virusului de a secreta antigenul HBe, în ciuda nivelurilor ridicate de replicare virală; astfel de indivizi au hepatită cronică HBeAg-negativă.

(ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza)

23.41 Cele cinci faze ale infecției cronice cu virusul hepatitei B

persistă până la 5 luni. Persistența AgHBs mai mult de 6 luni indică o infecție cronică. Anticorpul împotriva HBsAg (anti-HBs) apare de obicei după aproximativ 3-6 luni și persistă mulți ani sau poate permanent. Anti-HBs implică fie o infecție anterioară, caz în care anti-HBc (vezi mai jos) este de obicei prezent, fie vaccinarea anterioară, caz în care anti-HBc nu este prezent.

Antigenul central al hepatitei B (HBcAg). HBcAg nu se găsește în sânge, dar anticorpii împotriva acestuia (anti-HBc) apar devreme

Cantitatea relativă de HBeAg

Fig. 23.25 Răspunsuri serologice la infecția cu virusul hepatitei B.

(HBeAg = antigenul hepatitei B e; anti-HBe = anticorp la HBeAg; HBsAg = antigenul de suprafață al hepatitei B; anti-HBs = anticorpul împotriva HBsAg; anti-HBc = anticorpul antigenului central al hepatitei B)

în boală și atinge rapid un titru ridicat, care dispare treptat, dar apoi persistă. Anti-HBc este inițial de tip IgM, anticorpul IgG apărând mai târziu. Anti-HBc (IgM) poate dezvălui uneori o infecție acută cu HBV atunci când AgHBs a dispărut și înainte ca anti-HBs să se dezvolte (vezi Fig. 23.25 și Caseta 23.42). Antigenul hepatitic B e (AgHBe). HBeAg este un indicator al replicării virale. În hepatita acută B poate apărea doar tranzitoriu la începutul bolii; aparitia lui este urmata de producerea de anticorpi (anti-HBe). HBeAg reflectă replicarea activă a virusului în ficat.

Infecția cronică cu VHB (vezi mai jos) este marcată de prezența HBsAg și anti-HBc (IgG) în sânge. De obicei, HBeAg sau anti-HBe este de asemenea prezent; HBeAg indică replicarea activă continuă a virusului în ficat. Absența HBeAg implică de obicei o replicare virală scăzută; excepția este hepatita cronică B cu AgHBe negativ (numită și infecție „mutant pre-core”, discutată mai jos), în care se observă niveluri ridicate de replicare virală, ADN-VHB seric și necroinflamație hepatică, în ciuda AgHBe negativ.

Fig. 23.26 Locul mutațiilor HBV-ADN. HBV-ADN codifică patru proteine: o ADN polimerază necesară pentru replicarea virală (P), o proteină de suprafață (S), o proteină de bază (C) și o proteină X. Regiunile pre-C și C codifică o proteină de bază și un antigen e. Deși mutațiile în virusul hepatitei B sunt frecvente, anumite mutații au consecințe clinice importante. Pre-C codifică o secvență semnal necesară pentru ca proteina C să fie secretată din celula hepatică în ser ca antigen e. O mutație în regiunea pre-core duce la o eșec a secreției antigenului e în ser și astfel indivizii au niveluri ridicate de producție virală, dar nu există antigen e detectabil în ser. Mutațiile pot apărea și în proteina de suprafață și pot duce la eșecul vaccinării pentru prevenirea infecției, deoarece anticorpii de suprafață sunt produși împotriva proteinei S native. Mutațiile apar și în ADN polimerază în timpul tratamentului antiviral cu lamivudină.

Încărcătura virală și genotip

ADN-ul VHB poate fi măsurat prin PCR în sânge. Încărcările virale sunt de obicei peste 105 copii/ml în prezența replicării virale active, așa cum este indicat de prezența antigenului e. În schimb, la cei cu replicare virală scăzută, HBsAg și anti-HBe pozitive, încărcăturile virale

sunt mai mici de 105 copii/ml. Excepția este la pacienții care au o mutație în proteina pre-core, ceea ce înseamnă că nu pot secreta antigenul e în ser (Fig. 23.26). Astfel de indivizi vor fi anti-HBe-pozitivi, dar au o încărcătură virală mare și adesea dovezi de hepatită cronică. Aceste mutații sunt frecvente în Orientul Îndepărtat, iar acei pacienți afectați sunt clasificați ca având hepatită cronică antigen negativ. Ei răspund diferit la medicamentele antivirale față de cele cu hepatită cronică clasică e antigen pozitivă.

Măsurarea încărcăturii virale este importantă în monitorizarea terapiei antivirale și identificarea pacienților cu mutanți pre-core. Genotipurile specifice HBV (AH) pot fi de asemenea identificate folosind PCR. În unele situații, acestea pot fi utile în ghidarea terapiei, deoarece genotipul A tinde să răspundă mai bine la interferonul alfa pegilat, în comparație cu genotipurile C și D.

Managementul hepatitei acute B

Tratamentul este de susținere, cu monitorizare pentru insuficiența hepatică acută, care apare în mai puțin de 1% din cazuri. Nu există dovezi definitive că terapia antivirală reduce severitatea sau durata hepatitei acute B.

Recuperarea completă are loc la 90-95% dintre adulți după infecția acută cu VHB. Restul de 5-10% dezvoltă o infecție cronică cu hepatită B care de obicei continuă pe viață, deși ocazional apare recuperarea ulterioară. Infecția care trece de la mamă la copil la naștere duce la infecție cronică la copil în 90% din cazuri, iar recuperarea este rară. Infecția cronică este, de asemenea, frecventă

Recuperarea după infecția acută cu VHB are loc în decurs de 6 luni și se caracterizează prin apariția anticorpilor la antigenele virale. Persistența AgHBe peste acest timp indică o infecție cronică. Infecția combinată cu VHB și HDV provoacă o boală mai agresivă.

Managementul hepatitei cronice B

Tratamentele sunt încă limitate, deoarece niciun medicament nu este în mod constant capabil să elimine complet infecția cu hepatita B (adică să facă pacientul HBsAg negativ). Obiectivele tratamentului sunt seroconversia AgHBe, reducerea ADN-ului VHB și normalizarea LFT. Indicația pentru tratament este o încărcătură virală ridicată în prezența hepatitei active, așa cum se demonstrează prin creșterea transaminazelor serice și/sau dovezi histologice de inflamație și fibroză. Agenții antivirali orali sunt mai eficienți în reducerea încărcăturii virale la pacienții cu hepatită cronică B antigen negativă decât la cei cu hepatită cronică B antigen pozitivă, deoarece încărcăturile virale pre-tratament sunt mai mici.

Majoritatea pacienților cu hepatită cronică B sunt asimptomatici și dezvoltă complicații precum ciroza și carcinomul hepatocelular abia după mulți ani (vezi Fig. 23.24). Ciroza se

dezvoltă la 15-20% dintre pacienții cu VHB cronic de peste 5-20 de ani. Această proporție este mai mare la cei care sunt e antigen pozitiv.

Două tipuri diferite de medicamente sunt utilizate pentru tratarea hepatitei B: analogi nucleozidici/nucleotidici cu acțiune directă și interferon-alfa pegilat.

Agenții antivirali nucleozidici/nucleotidici cu acțiune directă Agenții antivirali nucleozidici/nucleotidici administrați pe cale orală reprezintă baza terapiei. Acestea acționează prin inhibarea transcripției inverse a ARN-ului pre-genomic la HBV-ADN de către polimeraza HBV-ADN, dar nu afectează direct modelul cccDNA (ADN circular închis covalent) pentru replicarea virală și, prin urmare, recidiva este obișnuită dacă tratamentul este retras. O preocupare majoră este selectarea mutațiilor rezistente la antivirale cu tratament pe termen lung. Acest lucru este deosebit de important cu unii dintre agenții mai vechi, cum ar fi lamivudina, deoarece mutațiile induse de expunerea anterioară la antiviral pot, de asemenea, induce rezistență la agenți mai noi. Entecavirul și tenofovirul (vezi mai jos) sunt antivirale puternice, cu o barieră ridicată la rezistența genetică, la fel și cei mai adecvați agenți de primă linie.

Lamivudină. Deși eficientă, terapia pe termen lung este adesea complicată de dezvoltarea mutanților ADN-polimerazei VHB (de exemplu, „varianta YMDD"), care pot apărea după 9 luni și se caracterizează printr-o creștere a încărcăturii virale în timpul tratamentului. Telbivudina este mai puternică, dar este și susceptibilă la rezistența virală. Adefovirul este asociat cu dezvoltarea mutanților ADN-VHB la o rată mai mică decât la lamivudină; 2% sunt identificați după 2 ani de tratament, dar această cifră crește la 18% după 3 ani.

Entecavir și tenofovir. Monoterapia cu entecavir sau tenofovir este mai eficientă decât lamivudina sau adefovirul în reducerea încărcăturii virale în hepatitele cronice HBeAg pozitive și HBeAg negative (Casele 23.43 și 23.44). Mutațiile rezistenței antivirale apar numai la m 23,43 Entecavir și telbivudină în cazuri cronice.

Infecția cu hepatita B CDIV

„La pacienții cu AgHBe pozitiv, 48 de săptămâni de tratament cu entecavir suprimă nivelurile ADN-VHB în 67%, comparativ cu 36% cu lamivudină și 60% cu telbivudină. Seroconversia anti-HBe apare în 21% după un an de entecavir, lamivudină sau telbivudină. În hepatita cronică cu AgHBe negativ, negativitatea ADN-VHB se realizează în 90% cu entecavir, comparativ cu 72% cu lamivudină și 88% cu telbivudină la 1 an. De asemenea, tratamentul îmbunătățește histologia și biochimia ficatului.

Chang TT. N Engl J Med 2006; 354:1001-1010.

Lai CL. N Engl J Med 2007; 357:2576-2588.

Lai CL. N Engl J Med 2006; 354:1011-1020.

Pentru mai multe informații: www.easl.eu/_clinical-practice-guideline/

EBM 23,44 Tenofovir pentru hepatita cronică B

„Printre pacienții cu infecție cronică cu VHB, tenofovirul în doză zilnică de 300 mg a avut o eficacitate antivirală superioară, cu un profil de siguranță similar, comparativ cu adefovirul 10 mg pe zi. La pacienții HBeAg pozitiv, tenofovirul a suprimat ADN-ul VHB la < 400 de copii/ml la 76% dintre pacienți, comparativ cu 13% dintre cei cărora li s-a administrat adefovir (p < 0,001).'

• Marcellin P, et al. NEJM 2008; 359:2442-2445.

1-2% după 3 ani de expunere la medicament entecavir. Ambele medicamente au acțiune anti-HIV și de aceea utilizarea lor ca monoterapie este contraindicată la pacienții HIV pozitivi, deoarece poate duce la rezistența la medicamentele antivirale HIV. Orientările europene actuale recomandă ca celelalte antivirale nucleozidice/nucleotidice să nu fie utilizate ca monoterapie de primă linie din cauza inducerii mutațiilor virale, cu excepția cazului în care nu sunt disponibile sau adecvate medicamente mai puternice cu o barieră ridicată la rezistență.

Interferon-alfa

Acest lucru este cel mai eficient la pacienții cu o încărcătură virală scăzută și transaminaze serice mai mari de două ori limita superioară a normalului, la care acționează prin creșterea răspunsului imun nativ. În hepatitele cronice HBeAg-pozitive, 33% pierd antigenul e după 4-6 luni de tratament, comparativ cu 12% dintre martori. Ratele de răspuns sunt mai mici în hepatita cronică AgHBe negativ, chiar și atunci când pacienților li se administrează cure mai lungi de tratament. Interferonul este contraindicat în prezența cirozei, deoarece poate provoca o creștere a transaminazelor serice și poate precipita insuficiența hepatică. Interferonii pegilați cu acțiune mai lungă care pot fi administrați o dată pe săptămână au fost evaluați atât în hepatitele cronice HBeAg pozitive, cât și HBeAg negative (caseta 23.45). Efectele secundare sunt frecvente și includ oboseală, depresie, iritabilitate, suprimarea măduvei osoase și declanșarea bolii tiroidiene autoimune.

Transplant hepatic

Din punct de vedere istoric, transplantul de ficat a fost contraindicat în hepatita B, deoarece infecția a recidivat adesea în grefă. Cu toate acestea, utilizarea profilaxiei post-transplant hepatic cu agenți antivirali cu acțiune directă și imunoglobuline ale hepatitei B a redus rata de reinfecție la 10% și a crescut supraviețuirea la 5 ani la 80%, făcând transplantul o opțiune de tratament acceptabilă.

Interferoni pegilați în infecția cronică cu hepatita B

„În hepatita cronică HBeAg pozitivă, tratamentul cu interferon pegilat timp de 6 luni elimină AgHBe la 35% dintre pacienți și normalizează biochimia ficatului la 25%. În hepatita cronică HBeAg-negativă, tratamentul cu interferon pegilat timp de 12 luni duce la o

biochimie hepatică normală la 60% dintre pacienți și la suprimarea susținută a încărcăturii cu virusul hepatitei B sub 400 de copii/mL în 20%.'

Cooksley WG, et al. J Viral Hep 2003; 10:298-302.

Marcellin P. N Engl J Med 2004; 351:1206-1217.

Pentru mai multe informații: www.easl.eu/_clinical-practice-guideline

Consumatorii de droguri pe cale parenterală

Bărbații care fac sex cu bărbați

• Contacte apropiate ale persoanelor infectate

Nou-născut din mame infectate

Parteneri sexuali obișnuiți

Pacienți cu hemodializă cronică

Pacienți cu boală hepatică cronică

Personal medical, asistent medical și de laborator

Prevenirea

Indivizii sunt cei mai infecțioși atunci când în sânge sunt prezenți markeri ai replicării virale continue, cum ar fi AgHBe și niveluri ridicate de ADN-VHB. HBV-ADN poate fi găsit în salivă, urină, material seminal și secreții vaginale. Virusul este de aproximativ zece ori mai infecțios decât hepatita C, care, la rândul său, este de aproximativ zece ori mai infecțioasă decât HIV.

Este disponibil un vaccin recombinant împotriva hepatitei B care conține HBsAg (Engerix) și este capabil să producă imunizare activă la 95% dintre indivizii normali. Vaccinul ar trebui să fie oferit celor cu risc special de infecție și care nu sunt deja imuni, așa cum demonstrează anti-HBs din sânge (caseta 23.46). Vaccinul este ineficient la cei deja infectați cu VHB. Infecția poate fi prevenită sau redusă la minimum prin injectarea intramusculară de globulină serică hiperimună preparată din sânge care conține anti-HBs. Acesta trebuie administrat în 24 de ore, sau cel mult o săptămână, de la expunerea la sânge infectat în circumstanțe care pot provoca infecție (de exemplu, leziuni prin ac, contaminarea tăieturilor sau a membranelor mucoase). Vaccinul poate fi administrat împreună cu globulină hiperimună (imunizare activ-pasivă).

Nou-născuții născuți din mame infectate cu hepatita B ar trebui să fie imunizați la naștere și să li se administreze imunoglobulină. Serologia hepatitei B trebuie apoi verificată la vârsta de 12 luni.

Hepatita D (virusul Delta)

Virusul hepatitei D (HDV) este un virus ARN-defect care nu are o existență independentă; necesită VHB pentru replicare și are aceleași surse și moduri de răspândire. Poate infecta indivizii simultan cu HBV sau îi poate suprainfecta pe cei care sunt deja purtători cronici de HBV. Infecțiile simultane dau naștere la hepatită acută, care este adesea severă, dar este limitată de recuperarea după infecția cu VHB. Infecțiile la persoanele care sunt purtători cronici de VHB pot provoca hepatită acută cu recuperare spontană și, ocazional, are loc încetarea simultană a infecției cronice cu VHB. Poate apărea și infecția cronică cu VHB și HDV, iar aceasta determină frecvent hepatită cronică rapid progresivă și eventual ciroză.

HDV are o distribuție mondială. Este endemic în anumite părți ale bazinului mediteranean, Africa și America de Sud, unde transmiterea se face în principal prin contact personal strâns și, ocazional, prin transmitere verticală de la mame care sunt și purtătoare de VHB. În zonele neendemice, transmiterea este în principal o consecință a consumului parenteral de droguri.

Investigatii

HDV conține un singur antigen la care indivizii infectați produc un anticorp (anti-HDV). Antigenul delta apare în sânge doar temporar, iar în practică diagnosticul depinde de detectarea anti-HDV. Infecția simultană cu HBV și HDV urmată de recuperarea completă este asociată cu apariția unor titruri scăzute de anti-HDV de tip IgM în câteva zile de la debutul bolii. Acest anticorp dispare în general în decurs de 2 luni, dar persistă la câțiva pacienți. Suprainfectia pacientilor cu infectie cronica cu VHB duce la producerea de titruri mari de anti-HDV, initial IgM si ulterior IgG. Astfel de pacienți pot dezvolta apoi infecție cronică cu ambele viruși, caz în care titrurile anti-HDV se stabilesc la niveluri ridicate.

management

Managementul eficient al hepatitei B previne hepatita D.

Hepatita C

Aceasta este cauzată de un flavivirus ARN. Infecția simptomatică acută cu hepatita C este rară. Majoritatea persoanelor nu știu când s-au infectat și sunt identificate doar atunci când dezvoltă boală hepatică cronică. Optzeci la sută dintre persoanele expuse la virus se infectează cronic, iar eliminarea virală spontană tardivă este rară.

Hepatita C este cauza a ceea ce era cunoscut ca „hepatită non-A, non-B”.

Infecția cu hepatita C este de obicei identificată la persoanele asimptomatice supuse screening-ului deoarece au factori de risc pentru infecție, cum ar fi consumul anterior de

droguri injectabile (caseta 23.47) sau s-a constatat incidental că au teste de sânge hepatice anormale. Deși majoritatea indivizilor rămân asimptomatici până când apare progresia către ciroză, oboseala poate complica infecția cronică și nu are legătură cu gradul de afectare a ficatului.

Investigatii

Serologie și virologie

Proteina VHC conține mai mulți antigeni care dau naștere la anticorpi la o persoană infectată și aceștia sunt utilizați în diagnostic. Poate dura 6-12 săptămâni pentru ca anticorpii să apară în sânge în urma unei infecții acute, cum ar fi o leziune cu ac. În aceste cazuri, ARN-ul hepatitei C poate fi identificat în sânge încă de la 2-4 săptămâni după infectare. Infecția activă este confirmată de prezența ARN seric al hepatitei C la oricine este pozitiv la anticorpi. Anticorpii anti-HCV persistă în ser chiar și după clearance-ul viral, indiferent dacă este spontan sau după tratament.

23.47 Factori de risc pentru dobândirea infecției cronice cu hepatită C

Abuzul intravenos de droguri (95% din cazurile noi din Marea Britanie)

Produse din sânge nedepistate

Transmitere verticală (risc 3%)

Rănire prin înțepătură cu ac (risc de 3%)

Transmitere parenterală iatrogenă (adică ace de vaccinare contaminate)

Împărțirea periuțelor de dinți/briciului

EBM 23.48 Tratamentul hepatitei C

„Adăugarea ribavirinei la terapia cu interferon alfa pegilat îmbunătățește răspunsul virusologic susținut general de la 33% la 55%.

Manns MP, și colab. Lancet 2001; 358:958-965.

Hadziyannis SJ, și colab. Ann Intern Med 2004; 140:346-553.

Pentru mai multe informații: www.easl.eu/_clinical-practice-guideline/

Analiza moleculară

Există șase genotipuri virale comune, a căror distribuție variază la nivel mondial. Genotipul nu are efect asupra progresiei bolii hepatice, dar afectează răspunsul la tratament. Genotipul 1 este cel mai frecvent în nordul Europei și este mai puțin ușor de eradicat decât genotipurile 2 și 3 cu tratamente tradiționale pe bază de interferon alfa/ribavirină pegilat.

Testele funcției hepatice

LFT-urile pot fi normale sau pot prezenta transaminaze serice fluctuante între 50 și 200 U/L. Icterul este rar și apare de obicei doar în ciroza terminală.

Histologie hepatică

Nivelurile serice ale transaminazelor din hepatita C sunt un predictor slab al gradului de fibroză hepatică și, prin urmare, este adesea necesară o biopsie hepatică pentru a stabili gradul de afectare a ficatului. Gradul de inflamație și fibroză poate fi notat histologic. Cel mai frecvent sistem de scor folosit în hepatita C este sistemul Metavir, care punctează fibroza de la 1 la 4, aceasta din urmă echivalând cu ciroza.

management

Scopul tratamentului este eradicarea infecției. Până de curând, tratamentul de elecție a fost terapia dublă cu interferon-alfa pegilat administrat sub formă de injecție subcutanată săptămânală, împreună cu ribavirină orală, un analog nucleotid sintetic (caseta 23.48). Principalele efecte secundare ale ribavirinei sunt anemia hemolitică și teratogenitatea. Efectele secundare ale interferonului sunt semnificative și includ simptome asemănătoare gripei, iritabilitate și depresie, toate acestea putând afecta calitatea vieții. Recidiva virologică poate apărea în primele 3 luni de la întreruperea tratamentului, iar vindecarea este definită ca pierderea virusului din ser la 6 luni după terminarea terapiei (răspuns virusologic susținut sau RVS). Durata tratamentului și eficacitatea depind de genotipul viral (tratamentul de 12 luni pentru genotipul 1 are ca rezultat o RVS de 40%, în timp ce tratamentul de 6 luni pentru genotipul 2 sau 3 duce la o RVS în > 70%). Răspunsul la tratament este mai bun la pacienții care au un răspuns virusologic precoce, așa cum este definit de negativitatea ARN-VHC în ser la 1 lună după începerea terapiei și poate fi posibilă scurtarea duratei terapiei la acest grup de pacienți.

Disponibilitatea recentă a terapiei triple cu adăugarea de inhibitori de protează precum telaprevir și boceprevir la interferonul/ribavirină pegilat standard a oferit un progres semnificativ în terapie, cu rate SVR pentru indivizii de genotip 1 comparabile cu cele atinse anterior doar la genotipurile 2 și 3.

Transplantul hepatic trebuie luat în considerare atunci când apar complicații ale cirozei, cum ar fi ascita rezistentă la diuretice. Din păcate, hepatita C reapare aproape întotdeauna în ficatul transplantat și până la 15% dintre pacienți vor dezvolta ciroză la grefa hepatică în decurs de 5 ani de la transplant.

Nu există protecție activă sau pasivă împotriva VHC. Progresia de la hepatita cronica la ciroza are loc peste 20-40 de ani. Factorii de risc pentru progresie includ sexul masculin, imunosupresia (cum ar fi co-infecția cu HIV), stările protrombotice și consumul abuziv de alcool. Nu toți cei cu infecție cu hepatită C vor dezvolta neapărat ciroză, dar aproximativ 20% fac acest lucru în 20 de ani. Odată ce ciroza s-a dezvoltat, ratele de supraviețuire la 5 și 10 ani sunt de 95% și, respectiv, 81%. Un sfert dintre persoanele cu ciroză vor dezvolta complicații în decurs de 10 ani și, odată ce au apărut complicații precum ascita, supraviețuirea la 5 ani este de aproximativ 50%. Odată ce ciroza este prezentă, 2-5% pe an vor dezvolta carcinom hepatocelular primar.

Hepatita E

Hepatita E este cauzată de un virus ARN care este endemic în India și Orientul Mijlociu. O creștere a prevalenței a fost observată recent în nordul Europei, iar infecția nu mai este observată doar la călătorii dintr-o zonă endemică.

Prezentarea clinică și managementul hepatitei E sunt similare cu cele ale hepatitei A. Boala se răspândește pe cale fecal-oral; în cele mai multe cazuri, se prezintă ca o hepatită acută autolimitată și de obicei nu provoacă boală hepatică cronică, deși au fost descrise unele cazuri, de obicei la pacienții imunodeprimați.

Hepatita E diferă de hepatita A prin aceea că infecția în timpul sarcinii este asociată cu dezvoltarea insuficienței hepatice acute, care are o mortalitate ridicată. În infecția acută, anticorpii IgM la HEV sunt pozitivi.

Alte forme de hepatită virală

Hepatita non-A, non-B, non-C (NANBNC) sau non-AE este termenul folosit pentru a descrie hepatita considerată a fi datorată unui virus care nu este HAV, HBV, HCV sau HEV. Probabil că există și alți virusuri care afectează ficatul, dar virușii descriși mai sus reprezintă acum majoritatea infecțiilor cu virusul hepatitei. Infecția cu citomegalovirus și EBV provoacă LFT anormale la majoritatea pacienților și, ocazional, apare icter. Herpesul simplex este o cauză rară a hepatitei la adulți, iar majoritatea acestor pacienți sunt imunocompromiși. LFT anormale sunt, de asemenea, frecvente în varicela, rujeolă, rubeolă și infecția acută cu HIV.

Infecția cu HIV și ficatul

Mai multe cauze ale LFT anormale apar în infecția cu HIV, așa cum se arată în Caseta 23.49. Acest subiect este discutat mai detaliat la pagina 400.

Abces hepatic

Abcesele hepatice sunt clasificate ca piogene, hidatice sau amibe.

Abces hepatic piogen

Abcesele hepatice piogene sunt mai puțin frecvente, dar importante deoarece sunt potențial vindecabile, prezintă o morbiditate și mortalitate semnificativă dacă nu sunt tratate și sunt ușor de trecut cu vederea. Mortalitatea abceselor hepatice este de 20-40%; nepunerea diagnosticului este cea mai frecventă cauză de deces. Pacienții mai în vârstă și cei cu abcese multiple au, de asemenea, o mortalitate mai mare.

Fiziopatologia

Infecția poate ajunge la ficat în mai multe moduri (caseta 23.50). Abcesele piogene sunt cele mai frecvente la pacienții vârstnici și de obicei rezultă din infecția ascendentă datorată obstrucției biliare (colangită) sau răspândirii contigue de la un empiem al vezicii biliare. De asemenea, pot complica sepsisul dentar. Abcesele care complică apendicita supurativă erau frecvente la adulții tineri, dar acum sunt rare. Pacienții imunocompromiși sunt în mod deosebit susceptibili de a dezvolta abcese hepatice. Leziunile unice sunt mai frecvente în ficatul drept; abcesele multiple sunt de obicei datorate unei infecții secundare obstrucției biliare. E. coli și diverși streptococi, în special Strep. milleri, sunt cele mai comune organisme; anaerobii, inclusiv streptococii și Bacteroides, pot fi adesea găsiți atunci când infecția a fost transmisă de patologia intestinului gros prin vena portă și mai multe organisme sunt prezente la o treime dintre pacienți.

Caracteristici clinice

Pacienții sunt în general bolnavi de febră și uneori de frig și pierdere în greutate. Durerea abdominală este cel mai frecvent simptom și este de obicei în cadranul superior drept, uneori cu radiații la umărul drept. Durerea poate fi de natură pleuritică. Hepatomegalia sensibilă se găsește la peste 50% dintre pacienți. Poate fi prezent un icter ușor, devenind sever dacă abcesele mari provoacă obstrucție biliară. Prezentările atipice sunt frecvente și explică frecvența cu care se pune diagnosticul doar post-mortem. Aceasta este o problemă specială la pacienții cu boli în curs de dezvoltare sau pirexie de origine necunoscută fără caracteristici localizate. Metastazele colorectale necrotice pot fi diagnosticate greșit ca abces hepatic.

Investigatii

Imagistica hepatică este cea mai revelatoare investigație și arată 90% sau mai mult din abcesele simptomatice. Aspirația cu ac sub ghidare ecografică confirmă diagnosticul și oferă puroi pentru cultură. Frecvent se constată o leucocitoză, activitatea plasmatică ALP este de obicei crescută, iar albumina serică este adesea scăzută. Radiografia toracică poate arăta o diafragmă dreaptă ridicată și colaps pulmonar sau o efuziune la baza plămânului drept. Hemoculturile sunt pozitive în 50-80%. Abcesele cauzate de organisme derivate din intestin necesită excluderea activă a patologiei colonice semnificative, cum ar fi o colonoscopie pentru a exclude carcinomul colorectal.

management

Aceasta include terapia prelungită cu antibiotice și drenajul abcesului. Obstrucția biliară și colangita asociate necesită drenaj biliar (de preferință endoscopic). În așteptarea rezultatelor culturii de sânge și puroi din abces, tratamentul trebuie început cu o combinație de antibiotice precum ampicilină, gentamicina și metronidazol. Aspirația sau drenajul cu cateter plasat în abces sub ghidare ecografică este necesară dacă abcesul este mare sau dacă nu răspunde la antibiotice. Drenajul chirurgical este rareori efectuat, deși rezecția hepatică poate fi indicată pentru un abces cronic persistent sau „pseudotumoare".

Chisturi hidatice

Chisturile hidatice sunt cauzate de infecția cu Echinococcus granulosus (p. 380). Au un strat exterior derivat din gazdă, un strat intermediar laminat și un strat germinal interior. Ele pot fi simple (Fig. 23.27) sau multiple. Chisturile cronice devin calcifiate. Chisturile pot

Fig. 23.27 Chistul hidatic al ficatului pe CT (săgeți).

fi asimptomatică, dar se poate prezenta cu dureri abdominale sau o masă. Eozinofilia din sângele periferic este prezentă în 20% din cazuri, în timp ce razele X pot arăta calcificarea marginii abcesului. CT arată în mod fiabil chisturile, iar testul imunosorbent legat de enzime Echinococcus (ELISA) are o sensibilitate de 90% pentru chisturile hidatice hepatice. Poate apărea ruptura sau infecția secundară a chisturilor și poate rezulta o comunicare cu arborele biliar intrahepatic, cu obstrucție biliară asociată.

Toți pacienții trebuie tratați medical cu albendazol sau mebendazol înainte de tratamentul definitiv. În absența comunicării cu arborele biliar, tratamentul constă în aspirarea percutanată a chistului urmată de injectarea de etanol 100% în chisturi și apoi re-aspirarea conținutului chistului (PERECHE). Acolo unde există comunicare între chist și sistemul biliar, tratamentul de preferat este îndepărtarea chirurgicală a chistului intact.

Abcese hepatice amibiene

Abcesele hepatice amebiane sunt cauzate de infecția cu Entamoeba histolytica (p. 367). Până la 50% din cazuri nu au antecedente de boli intestinale. Deși abcesele hepatice amebiane se găsesc cel mai adesea în zonele endemice, pacienții se pot prezenta fără antecedente de călătorie în aceste locuri. Abcesele sunt de obicei mari, singure și situate în lobul drept; pot apărea multiple abcese în boala avansată. Febra și durerile abdominale sau umflarea sunt cele mai frecvente simptome. Diagnosticul poate depinde de aspirația chistului care dezvăluie aspectul clasic de sos de hamsii al lichidului chist. Analiza serului pentru anticorpii Entamoeba prin imunotest are o sensibilitate de 99% și o specificitate de peste 90% și este mai precisă decât analiza scaunului în boala hepatică amebiană. Tratamentul este descris la pagina 368.

BOALA ALCOOLICA DE FICAT

23.51 Cantitatea de alcool dintr-o băutură medie

zile fără alcool în fiecare săptămână. Tipul de băutură nu afectează riscul.

Gen. Incidența bolii hepatice alcoolice este în creștere la femei, care au niveluri mai mari de etanol în sânge decât bărbații după ce au consumat aceeași cantitate de alcool. Acest lucru poate fi legat de volumul redus de distribuție a alcoolului.

Genetica. Alcoolismul este mai concordant la gemenii monozigoți decât la gemenii dizigoți. În timp ce polimorfismele din genele implicate în metabolismul alcoolului, cum ar fi aldehida dehidrogenaza, pot modifica comportamentul de băut, ele nu au fost legate de ALD. Recent, gena 3 care conține domeniul fosfolipazei asemănătoare patatinei (PNPLA3), cunoscută și sub numele de adiponutrin, a fost implicată atât în patogeneza ALD, cât și a NAFLD (p. 959).

Nutriție. Obezitatea crește incidența mortalității cauzate de ficat de peste cinci ori la băutorii mari. Etanolul însuși produce 7 kcal/g

(29,3 kJ/g) și multe băuturi alcoolice conțin și zahăr, care crește și mai mult puterea calorică și poate contribui la creșterea în greutate. Consumul excesiv de alcool este asociat frecvent cu deficiențe nutriționale care contribuie la morbiditate.

Fiziopatologia

Alcoolul atinge concentrațiile maxime în sânge după aproximativ 20 de minute, deși acest lucru poate fi influențat de conținutul stomacului. Este metabolizat aproape exclusiv de ficat printr-una dintre cele două căi (Fig. 23.28).

Aproximativ 80% din alcool este metabolizat în acetaldehidă de către enzima mitocondrială, alcool dehidrogenaza (ADH). Acetaldehida este apoi metabolizată în acetil-CoA și acetat de către aldehid dehidrogenază. Aceasta generează NADH din NAD (nicotinamidă adenină dinucleotidă), care modifică potențialul redox al celulei. Acetaldehida formează aducti cu proteinele celulare în hepatocite care activează sistemul imunitar, contribuind la afectarea celulelor.

Restul de 20% din alcool este metabolizat prin calea sistemului microzomal de oxidare a etanolului (MEOS). Citocromul CYP2E1 este o enzimă care oxidează etanolul în acetat. Este indusă de alcool, iar în timpul metabolismului etanolului eliberează radicali liberi de oxigen, ducând la peroxidarea lipidelor și leziuni mitocondriale. Enzima CYP2E1 metabolizează, de asemenea, acetaminofenul și

ÎStresul oxidativ

Peroxidarea lipidelor

Glutation scăzut

Factorul de necroză tumorală-a Interleukina-6

Tulburări coexistente de exemplu hepatită virală hemocromatoză

• Hepatita alcoolica Lipogranulom Infiltratie neutrofile Fibroza pericelulara hialina Mallory

prin urmare, alcoolicii cronici sunt mai susceptibili la hepatotoxicitate de la doze mici de paracetamol.

Se crede că citokinele proinflamatorii pot fi, de asemenea, implicate în inducerea leziunilor hepatice în hepatita alcoolică, deoarece endotoxina este eliberată în sânge din cauza permeabilității intestinale crescute, ducând la eliberarea factorului de necroză tumorală alfa (TNF-a), interleukinei (IL)-1, IL-2 și IL-8 din celulele imune. Toate aceste citokine au fost implicate în patogeneza fibrozei hepatice (vezi Fig. 23.4, p. 925).

Caracteristicile patologice ale bolii hepatice alcoolice sunt prezentate în Caseta 23.52. La aproximativ 80% dintre pacienții cu hepatită alcoolică severă, ciroza va coexista la prezentare. Depunerea de fier este frecventă și nu indică neapărat hemocromatoză. Figura 23.30 (p. 960) prezintă caracteristicile histologice ale bolii hepatice alcoolice, care sunt identice cu cele ale steatohepatitei nealcoolice.

Caracteristici clinice

ALD are un spectru clinic larg, de la anomalii ușoare ale LFT la testele biochimice până la ciroză avansată. Ficatul este adesea mărit în ALD, chiar și în prezența cirozei. Stigmatele cronice

■

23.53 Sindroame clinice ale bolii hepatice alcoolice

bolile hepatice, cum ar fi eritemul palmar, sunt mai frecvente în ciroza alcoolică decât în ciroza de alte etiologii. Abuzul de alcool poate provoca, de asemenea, leziuni ale altor organe și acest lucru trebuie căutat în mod special (vezi Caseta 10.35, p. 253). Sunt recunoscute trei tipuri de ALD (caseta 23.53), dar acestea se suprapun considerabil, la fel ca și modificările patologice observate la nivelul ficatului.

Boala ficatului gras alcoolic

Boala ficatului gras alcoolic (AFLD) se prezinta de obicei cu transaminaze crescute in absenta hepatomegaliei. Are un prognostic bun si steatoza dispare de obicei dupa 3 luni de abstinenta.

Hepatită alcoolică

Aceasta se prezintă cu icter și hepatomegalie; pot fi prezente și complicații ale hipertensiunii portale. Are un prognostic semnificativ mai rău decât AFLD. Aproximativ o treime dintre pacienți mor în episodul acut, în special cei cu encefalopatie hepatică sau cu PT prelungit. Ciroza coexistă adesea; dacă nu este prezent, acesta este rezultatul probabil dacă consumul de alcool continuă. Pacienții cu hepatită alcoolică acută se deteriorează adesea în primele 1-3 săptămâni de spitalizare. Chiar dacă se abțin, poate dura până la 6 luni pentru ca icterul să se rezolve. La pacienții care prezintă icter și care ulterior se abțin, supraviețuirea la 3 și 5 ani este de 70%. În schimb, cei care continuă să bea au rate de supraviețuire la 3 și 5 ani de 60% și, respectiv, 34%.

Ciroza alcoolica

Ciroza alcoolică se prezintă adesea cu o complicație gravă, cum ar fi hemoragia variceală sau ascita și doar jumătate dintre astfel de pacienți vor supraviețui 5 ani de la prezentare. Cu toate acestea, majoritatea celor care supraviețuiesc bolii inițiale și care devin abstinenti vor supraviețui peste 5 ani.

Investigatii

Investigațiile urmăresc să stabilească abuzul de alcool, să excludă cauzele alternative sau suplimentare coexistente ale bolii hepatice și să evalueze severitatea leziunilor hepatice. Istoricul clinic de la pacient, rude și prieteni este important pentru a stabili durata și severitatea abuzului de alcool. Markerii biologici, în special macrocitoza în absența anemiei, pot sugera și susține un istoric de abuz de alcool. Un GGT crescut nu este specific pentru abuzul de alcool și poate fi, de asemenea, crescut în

23.54 Cum se evaluează prognosticul folosind scorul hepatitei alcoolice Glasgow

prezența altor afecțiuni, inclusiv NAFLD. Prin urmare, nivelul poate să nu revină la normal cu abstinența dacă este prezentă o boală hepatică cronică, iar GGT nu trebuie să fie bazat pe un indicator al consumului continuu de alcool. Prezența icterului poate sugera hepatită alcoolică. Determinarea gradului de afectare a ficatului necesită adesea o biopsie hepatică.

În hepatita alcoolică, PT și bilirubina sunt utilizate pentru a calcula o „funcție discriminantă" (DF), cunoscută și sub denumirea de scor Maddrey, care permite clinicianului să evalueze prognosticul (PT = timpul de protrombină; bilirubina serică în pmol/L este împărțită la 17 pentru a se converti în mg/dL):

DF = [4,6 x Creștere a PT (sec)] + Bilirubină (mg/dL)

O valoare peste 32 implică o boală hepatică severă cu prognostic prost și este folosită pentru a ghida deciziile de tratament (vezi mai jos). Un al doilea sistem de scor, scorul Glasgow, folosește vârsta, numărul de celule albe și funcția renală, în plus față de PT și bilirubină, pentru a evalua prognosticul cu o valoare limită de 9 (Caseta 23.54).

management

Încetarea consumului de alcool este cel mai important factor de tratament și de prognostic. Abstinența de-a lungul vieții este cel mai bun sfat. Sănătatea generală și speranța de viață se îmbunătățesc atunci când se întâmplă acest lucru, indiferent de stadiul bolii hepatice. Abstinența este chiar eficientă în prevenirea progresiei, a decompensării hepatice și a morții odată ce ciroza este prezentă. Tratamentul dependenței de alcool este discutat la pagina 253. În prezentarea acută a ALD este important să se identifice și să anticipeze sevrajul alcoolic și encefalopatia Wernicke, care necesită tratare în paralel cu boala hepatică și orice complicații ale cirozei.

Nutriție

O nutriție bună este foarte importantă, iar la pacienții grav bolnavi poate fi necesară hrănirea enterală printr-o sondă nazogastrică cu orificiu fin.

Corticosteroizi

Acestea sunt valoroase la pacienții cu hepatită alcoolică severă (scorul discriminativ Maddrey > 32) și măresc supraviețuirea (caseta 23.55). O îmbunătățire similară a supraviețuirii la 28 de zile de la 52% la 78% se observă atunci când se administrează steroizi celor cu un scor Glasgow mai mare de 9. Sepsisul este principalul efect secundar al steroizilor, iar sepsisul existent și hemoragia variceală sunt principalele.

EBM 23,55 Corticosteroizi în hepatita alcoolică

„În hepatita alcoolică severă, corticosteroizii îmbunătățesc supraviețuirea la

28 de zile de la 65% la 85% (NNTB 5).'

• Mathurin R, et al. J Hepatol 2002; 36:480-487.

Pentru informații suplimentare: ?^^Linii directoare EASL: http://www.easl.eu/_clinical-practice-guideline/issue-9-june-2012-clinical-practice-guidelines-on-the- management-of-alcoholic-liver-disease

EBM 23,56 Pentoxifilina în hepatita alcoolică

„În hepatita alcoolică severă, pentoxifilina orală reduce mortalitatea pacienților internați, în special din cauza insuficienței hepatorenale, de la 46% la 25% (NNTb 5).”

• Akriviadis E, et al. Gastroenterologie 2000; 119:1637-1648.

Pentru mai multe informații: www.easl.eu/_clinical-practice-guideline/

contraindicații la utilizarea lor. Dacă bilirubina nu a scăzut la 7 zile după începerea tratamentului cu steroizi, este puțin probabil ca medicamentele să reducă mortalitatea și ar trebui oprite.

Pentoxifilina

Pentoxifilina, care are o acțiune slabă anti-TNF, poate fi benefică în hepatita alcoolică severă. Reduce incidența insuficienței hepatorenale și utilizarea sa nu este complicată de sepsis (Caseta 23.56). Nu se știe dacă corticosteroizii, pentoxifilina sau o combinație sunt superioare în tratamentul hepatitei alcoolice.

Transplant hepatic

Rolul transplantului de ficat în managementul ALD rămâne controversat. În multe centre, ALD este o indicație comună pentru transplantul de ficat. Provocarea este identificarea pacienților cu un risc inacceptabil de a reveni la consumul dăunător de alcool. Multe programe necesită o perioadă de 6 luni de abstinență de la alcool înainte ca un pacient să fie luat în considerare pentru transplant. Deși acest lucru are legătură slabă cu incidența recăderii alcoolului după transplant, funcția hepatică se poate îmbunătăți în măsura în care transplantul nu mai este necesar. Rezultatul transplantului pentru ALD este bun și, dacă pacientul rămâne abstinent, nu există riscul de recidivă a bolii. Transplantul pentru hepatita alcoolică are un rezultat mai slab și se efectuează rar.

BOALA HEPATICĂ GRAS NEALCOOLICĂ

Boala ficatului gras non-alcoolic (NAFLD) reprezintă un spectru de boli hepatice care cuprind infiltrarea grasă simplă (steatoză), grăsime și inflamație (steatohepatită nealcoolică, NASH) și ciroză, în absența consumului excesiv de alcool (de obicei se adoptă un prag de < 20 g/zi pentru bărbați și pentru femei se adoptă < 30 g/zi). 23.29). În timp ce steatoza simplă nu a fost asociată cu morbiditatea legată de ficat, NASH este asociată cu fibroza hepatică progresivă, ciroza și cancerul hepatic, precum și cu risc cardiovascular crescut. Adevărata amploare a morbidității asociate nu este bine definită;

cu toate acestea, într-un studiu, NASH a fost asociată cu un risc mai mare de zece ori de deces cauzat de ficat (2,8% față de 0,2%) și o dublare a riscului cardiovascular pe o perioadă medie de urmărire de 13,7 ani.

NAFLD este puternic asociată cu obezitatea, dislipidemia, rezistența la insulină și diabetul zaharat de tip 2 (neinsulino-dependent) și, prin urmare, poate fi considerată a fi manifestarea hepatică a „sindromului metabolic" (p. 805). Stilul de viață din ce în ce mai sedentar și modelele alimentare în schimbare înseamnă că prevalența obezității și a rezistenței la insulină a crescut, făcând NAFLD principala cauză a disfuncției hepatice în populația non-alcoolică, cu hepatită virală negativă din Europa și America de Nord. Estimările variază între populații; cu toate acestea, un studiu european amplu a constatat că NAFLD este prezentă la 94% dintre pacienții obezi (indicele de masă corporală (IMC) > 30 kg/m2), 67% dintre supraponderali.

Fig. 23.29 Spectrul bolii hepatice grase non-alcoolice.

pacienți (IMC > 25 kg/m2) și 25% dintre pacienții cu greutate normală. Prevalența globală a NAFLD la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 variază de la 40% la 70%. NASH histologic a fost găsit la 3-16% dintre donatorii de ficat potențiali vii aparent sănătoși din Europa și 6-15% în SUA.

Fiziopatologia

În timp ce majoritatea pacienților cu sindrom metabolic dezvoltă steatoză, doar o minoritate prezintă NASH sau fibroză. Evenimentele inițiale în NAFLD se bazează pe dezvoltarea obezității și a rezistenței la insulină, ceea ce duce la creșterea fluxului hepatic de acizi grași liberi. Acest dezechilibru între rata de import/sinteză și rata de export/catabolism a acizilor grași din ficat duce la dezvoltarea steatozei. Acesta poate fi un răspuns adaptiv prin care hepatocitele stochează lipide potențial toxice ca trigliceride relativ inerte. O ipoteză a „două lovituri" a fost propusă pentru a descrie patogeneza NAFLD, „prima lovitură" provocând steatoză care apoi progresează spre steatohepatită dacă are loc o „a doua lovitură". În realitate, progresia urmează probabil leziuni hepatocelulare cauzate de o combinație de mai multe „lovituri" diferite, inclusiv:

stresul oxidativ datorat radicalilor liberi produși în timpul oxidării acizilor grași

lipotoxicitate directă

endotoxină derivată din intestin

eliberare de citokine (TNF-a etc.)

stresul reticulului endoplasmatic.

Leziunile celulare declanșează un amestec de leziuni hepatocelulare mediate imun și moarte celulară, ceea ce duce la activarea celulelor stelate și la fibroză hepatică (Fig. 23.30).

Caracteristici clinice

NAFLD este frecvent asimptomatică, deși poate fi asociată cu oboseală și disconfort ușor în cadranul superior drept. Este de obicei identificată ca o anomalie biochimică incidentală în timpul testelor de sânge de rutină. Alternativ, pacienții cu NASH progresivă se pot prezenta târziu în istoria naturală a bolii cu complicații de ciroză și hipertensiune portală, cum ar fi hemoragia variceală sau HCC.

Vârsta medie a pacienților cu NASH este de 40-50 de ani (50-60 de ani pentru NASH-ciroză); cu toate acestea, epidemia emergentă de obezitate infantilă înseamnă că NASH este prezentă la un număr tot mai mare de pacienți mai tineri. Majoritatea pacienților cu NAFLD au rezistență la insulină și prezintă caracteristici ale sindromului metabolic (p. 805). Factorii de risc independenți recunoscuți pentru progresia bolii sunt vârsta peste 45 de ani, prezența diabetului zaharat (sau severitatea rezistenței la insulină), obezitatea (IMC > 30 kg/m2) și hipertensiunea arterială. Acești factori ajută la identificarea grupurilor de pacienți cu „risc ridicat". NAFLD este, de asemenea, asociată cu sindromul ovarelor polichistice, apnee obstructivă în somn și creșterea excesivă a bacteriilor din intestinul subțire.

Investigatii

Investigarea pacienților cu suspiciune de NAFLD trebuie îndreptată mai întâi spre excluderea consumului excesiv de alcool și a altor boli hepatice (inclusiv cauze virale, autoimune și alte cauze metabolice), apoi spre confirmarea prezenței NAFLD, diferențierea steatozei simple de NASH și determinarea extinderii oricărei fibroze hepatice care este prezentă.

Teste biochimice

Nu există un singur test de sânge de diagnostic pentru NAFLD. Creșterile serice ale ALT și AST sunt modeste și, de obicei, mai puțin de două ori limita superioară a normalului. Nivelurile ALT scad pe măsură ce fibroza hepatică crește și raportul caracteristic AST: ALT de mai puțin de 1 observat în NASH se inversează (AST: ALT > 1) pe măsură ce boala progresează spre ciroză, ceea ce înseamnă că steatohepatita cu boală avansată poate fi prezentă chiar și la cei cu niveluri normale de ALT. Alte anomalii de laborator care pot fi prezente includ creșteri nespecifice ale GGT, ANA cu titru scăzut la 20-30% dintre pacienți și niveluri crescute de feritină.

Imagistica

Cel mai des se utilizează ultrasunetele și oferă o evaluare calitativă a conținutului de grăsime hepatică, deoarece ficatul pare „luminos" datorită ecogenității crescute; totuși, sensibilitatea este limitată atunci când mai puțin de 33% din hepatocite sunt steatotice. Alternativele includ CT, RMN sau spectroscopie MR, care oferă o sensibilitate mai mare

pentru detectarea unor grade mai mici de steatoză, dar acestea necesită resurse intensive și nu sunt utilizate pe scară largă în practica de rutină. În prezent, nicio modalitate de imagistică de rutină nu poate distinge steatoza simplă de steatohepatită sau cuantifica cu acuratețe fibroza hepatică cu excepția cirozei.

Biopsie hepatică

Biopsia hepatică rămâne investigația „standard de aur" pentru diagnosticul și evaluarea gradului de inflamație și amploarea fibrozei hepatice. Definiția histologică a NASH se bazează pe o combinație a trei leziuni (steatoză, leziune hepatocelulară și inflamație; vezi Fig. 23.30) cu distribuție în principal centrilobulară, zona 3 acinară. Caracteristicile specifice includ degenerarea hepatocitelor cu balonare cu sau fără corpi acidofili sau necroză pete și un infiltrat inflamator mixt, ușor. Acestea pot fi însoțite de corpuri Mallory-Denk. Fibroza perisinusoidală este o trăsătură caracteristică a NASH. Sistemele de scor histologic sunt utilizate pe scară largă pentru a evalua severitatea bolii în mod semicantitativ.

Este important de remarcat faptul că conținutul de grăsime hepatică tinde să scadă pe măsură ce se dezvoltă ciroza și, prin urmare, este probabil ca NASH să fie subdiagnosticată în cazul bolii hepatice avansate, unde se crede că este cauza principală a 30-75% din cazurile în care nici o etiologie specifică nu este ușor de identificat (așa-numita „ciroză criptogenă").

management

Ca un marker al sindromului metabolic, identificarea NAFLD ar trebui să determine screening-ul și tratamentul factorilor de risc cardiovascular la toți pacienții. Cu toate acestea, recunoscând morbiditatea mai mare asociată cu NASH, spre deosebire de steatoza simplă, tratamentul țintit pe ficat ar trebui să se concentreze în special pe acei pacienți cu NASH.

Tratament non-farmacologic

Tratamentul actual cuprinde intervenții în stilul de viață pentru a promova pierderea în greutate și a îmbunătăți sensibilitatea la insulină prin modificări ale dietei și exerciții fizice. Reducerea susținută a greutății de 7-10% este asociată cu o îmbunătățire semnificativă a severității NASH histologice și biochimice.

Tratamentul farmacologic

În prezent, niciun agent farmacologic nu este autorizat special pentru terapia NASH. Trebuie administrat un tratament care vizează tulburările metabolice coexistente, cum ar fi dislipidemia și hipertensiunea arterială. Deși utilizarea inhibitorilor de HMG-CoA reductază (statine) nu ameliorează NAFLD, nu pare să existe un risc crescut de hepatotoxicitate sau alte efecte secundare ale acestor agenți și, prin urmare, aceștia pot fi utilizați pentru tratarea dislipidemiei. Agenții specifici de sensibilizare la insulină, în special zonele glita, pot ajuta pacienții selectați, în timp ce rezultatele pozitive cu doze mari de vitamina E (800

U/zi) au fost temperate de dovezile că dozele mari pot fi asociate cu un risc crescut de cancer de prostată și mortalitate de orice cauză, ceea ce a limitat utilizarea acestuia.

BOLI AUTOIMUNE A FICATULUI SI BILIAR

Ficatul este o țintă importantă pentru leziunile autoimune. Tabloul clinic este dictat de natura procesului autoimun și, în special, de celula țintă pentru leziuni imune. Tiparele bolii sunt destul de distinctive pentru leziunea hepatocelulară primară (în contextul hepatitei autoimune) și leziunea celulelor epiteliale biliare (ciroza biliară primară și colangita sclerozantă primară).

Hepatită autoimună

Hepatita autoimună este o boală a leziunii hepatice mediată imun, caracterizată prin prezența anticorpilor serici și a limfocitelor T din sângele periferic reactiv cu autoproteinele, o asociere puternică cu alte boli autoimune (caseta 23.57) și niveluri ridicate de imunoglobuline serice - în special, creșterea IgG. Deși este cel mai frecvent întâlnită la femei, în special în a doua și a treia decadă de viață, se poate dezvolta la orice sex la orice vârstă. Motivele scăderii toleranței imune în hepatita autoimună rămân neclare, deși reactivitatea încrucișată cu viruși precum HAV și EBV la indivizii susceptibili imunogenetic (de obicei cei cu antigen leucocitar uman (HLA)-DR3 și DR4, în special HLA-DRB3*0101 și HLA-DRB1*0401) a fost sugerat ca mecanism.

Fiziopatologia

Au fost propuse mai multe subtipuri ale acestei tulburări care au markeri imunologici diferiți. Deși diferitele modele pot fi asociate cu variații în aspectele bolii, cum ar fi răspunsul la terapia imunosupresoare, modelele histologice sunt similare în diferitele situații, iar abordarea de bază a tratamentului (controlul complet al leziunilor hepatice folosind medicamente imunosupresoare și menținută cu terapie adecvată) este aceeași. Clasificarea formală în tipuri de boli a disfavorizat în ultimii ani.

Modelul de autoanticorpi cel mai frecvent observat este titrul ridicat de anticorpi antinucleari și anti-mușchi neted, asociat de obicei cu hiperglobulinemie IgG (hepatita autoimună de tip I în vechea clasificare), frecvent întâlnită la femeile adulte tinere. Boala caracterizată prin prezența anticorpilor anti-LKM (ficat-rinichi microzomali), care recunosc citocromul P450-IID6 exprimat pe membrana hepatocitelor, este observată de obicei la populațiile pediatrice și poate fi mai rezistentă.

la tratament decât boala ANA-pozitivă. Debutul la adult al anti-LKM poate fi observat în infecția cronică cu VHC. Aceasta a fost clasificată ca boală de tip II în vechiul sistem. Mai

recent, un model de reactivitate a anticorpilor cu antigenul hepatic antisolubil a fost descris la pacienții tipic adulți, adesea cu boală agresivă și de obicei lipsiți de autoanticorpi cu alte specificități.

Caracteristici clinice

Debutul este de obicei insidios, cu oboseală, anorexie și icter. La aproximativ un sfert dintre pacienți, debutul este acut, asemănător cu hepatita virală, dar rezoluția nu are loc. Această prezentare acută poate duce la necroză hepatică extinsă și insuficiență hepatică. Alte caracteristici includ febră, artralgie, vitiligo și epistaxis. Poate apărea amenoree. Icterul este ușor până la moderat sau ocazional absent, dar pot fi prezente semne de boală hepatică cronică, în special nevi de păianjen și hepatosplenomegalie. Boala autoimună asociată, cum ar fi tiroidita Hashimoto sau artrita reumatoidă, este adesea prezentă și poate modula prezentarea clinică.

Investigatii

Testele serologice pentru autoanticorpi sunt adesea pozitive (caseta 23.58), dar titruri scăzute ale acestor anticorpi apar la unele persoane sănătoase și la pacienții cu alte boli inflamatorii hepatice. ANA apar, de asemenea, în bolile țesutului conjunctiv și în alte boli autoimune (cu un model identic de colorare nucleară omogenă), în timp ce anticorpii anti-mușchi netezi au fost raportați în mononucleoza infecțioasă și într-o varietate de boli maligne. Anticorpii antimicrozomali (anti-LKM) apar în special la copii și adolescenți. Nivelurile serice crescute de IgG sunt o caracteristică importantă de diagnostic și răspuns la tratament dacă sunt prezente, dar diagnosticul este încă posibil în prezența unor niveluri normale de IgG. Dacă se suspectează diagnosticul de hepatită autoimună, trebuie efectuată biopsie hepatică. Prezintă de obicei hepatită de interfață, cu sau fără ciroză.

management

Tratamentul cu corticosteroizi salvează vieți în hepatita autoimună, în special în timpul exacerbărilor bolii active și simptomatice. Inițial se administrează prednisolon 40 mg/zi pe cale orală; doza este apoi redusă treptat pe măsură ce pacientul și LFT se îmbunătățesc. Terapia de întreținere trebuie instituită numai după ce LFT este normală (precum și IgG dacă este crescută). Abordările de întreținere includ prednisolon în doză redusă (ideal sub 5-10 mg/zi), de obicei în contextul azatioprinei 1,0-1,5 mg/kg/zi (caseta 23.59). Azatioprina poate fi, de asemenea, utilizată ca singur imunosupresor de întreținere

„În hepatita autoimună, tratamentul cu prednisolon ± azatioprină îmbunătățește biochimia serică și histologia hepatică. De asemenea, îmbunătățește supraviețuirea la 10 ani de la 27% la 63% (NNTb 2.7).' „La pacienții care au fost în remisie de mai mult de 1 an, creșterea dozei de azatioprină (de la 1 la 2 mg/kg) și retragerea prednisolonului reduce efectele secundare ale steroizilor și nu crește riscul de recădere."

Kirk AP, și colab. Gut 1980; 21:78-83.

Johnson PJ și colab. N Engl J Med 1995; 333:958-963.

agent la pacienții cu boală cu activitate scăzută. Agenții mai noi, cum ar fi micofenolatul de mofetil (MMF) sunt din ce în ce mai utilizați, dar lipsesc dovezi oficiale care să informeze practica în acest domeniu. Pacienții trebuie monitorizați pentru exacerbări acute (screening LFT și IgG cu pacienții atenționați de posibilele simptome) și astfel de exacerbări trebuie tratate cu corticosteroizi. Deși tratamentul poate reduce semnificativ rata de progresie spre ciroză, boala în stadiu terminal poate fi observată la pacienți, în ciuda tratamentului.

Ciroza biliară primară

Ciroza biliară primară (CBP) este o boală hepatică colestatică cronică, progresivă, care afectează predominant femeile de vârstă mijlocie. Este strâns asociată cu prezența anticorpilor antimitocondriali (AMA), care sunt diagnosticați și se caracterizează printr-o inflamație granulomatoasă a tractului portal, care duce la deteriorarea progresivă și în cele din urmă la pierderea căilor biliare mici și mijlocii. Aceasta, la rândul său, duce la fibroză și ciroză hepatică. Afecțiunea se prezintă de obicei cu un debut insidios de mâncărime și/sau oboseală; poate fi găsită și întâmplător ca rezultat al analizelor de sânge de rutină.

Epidemiologie

Prevalența PBC variază în întreaga lume. Este relativ comună în nordul Europei și în America de Nord, dar este rar în Africa și Asia. Există o puternică predominanță de la femei la bărbați de 9: 1; este, de asemenea, mai frecventă în rândul fumătorilor de țigări. A fost raportată gruparea cazurilor, ceea ce sugerează un declanșator de mediu la indivizii susceptibili.

Fiziopatologia

Mecanismele imune sunt în mod clar implicate. Afecțiunea este strâns asociată cu alte boli autoimune non-hepatice, cum ar fi boala tiroidiană, și există o asociere genetică cu HLA-DR8, împreună cu polimorfisme într-un număr de alte gene care reglează natura răspunsului imun (de exemplu IL-12 și receptorul său). AMA sunt direcționate către complexul de piruvat dehidrogenază, un complex de enzime mitocondriale care joacă un rol cheie în generarea de energie celulară. ANA-specifice PBC (cum ar fi cele direcționate către antigenul porilor nucleari gp210) au un model de colorare caracteristic în testele de imunofluorescență (se leagă selectiv de marginea nucleară sau punctele nucleare), ceea ce înseamnă că ar trebui

Factori declanșatori de mediu

eu

Transplant hepatic

Fig. 23.31 Istoria naturală a cirozei biliare primare.

nu trebuie confundat cu ANA cu colorare omogenă observată în hepatita autoimună. Creșterile imunoglobulinei serice sunt frecvente, dar, spre deosebire de hepatita autoimună, creșterea este de obicei IgM.

Din punct de vedere patologic, inflamația cronică granulomatoasă distruge căile biliare interlobulare; leziunile inflamatorii progresive mediate de limfocite determină fibroză, care se răspândește de la tracturile porte la parenchimul hepatic și în cele din urmă duce la ciroză. Un model al istoriei naturale a procesului bolii este prezentat în Figura 23.31.

Caracteristici clinice

Simptomele sistemice, cum ar fi oboseala, sunt frecvente și pot preceda diagnosticul de ani de zile. Pruritul, care poate fi o caracteristică a oricărei boli colestatice, este o plângere frecventă și poate preceda icterul cu luni sau ani. Icterul este rareori o caracteristică de prezentare. Mâncărimea este de obicei mai gravă la nivelul membrelor. Deși poate exista disconfort în abdomenul superior drept, nu apar febră și rigiditate. Durerea sau fracturile osoase pot rezulta rar din osteomalacie (malabsorbția vitaminelor liposolubile) sau, mai frecvent, din osteoporoză (osteodistrofie hepatică).

Inițial, pacienții sunt bine hrăniți, dar scăderea în greutate poate apărea pe măsură ce boala progresează. Urme de zgârietură pot fi găsite la pacienții cu prurit sever.

Icterul este proeminent doar la sfârșitul bolii și poate deveni intens. Depozitele xantomatoase apar într-o minoritate, în special în jurul ochilor. Hepatomegalia ușoară este frecventă, iar splenomegalia devine din ce în ce mai frecventă pe măsură ce se dezvoltă hipertensiunea portală. Insuficiența hepatică poate apărea.

Boli asociate

Bolile autoimune și ale țesutului conjunctiv apar cu o frecvență crescută în CBP, în special sindromul sicca (p. 1114), scleroza sistemică, boala celiacă (p. 879) și bolile tiroidiene. Hipotiroidismul trebuie întotdeauna luat în considerare la pacienții cu oboseală.

Diagnostic și investigații

LFT-urile arată un model de colestază (vezi Caseta 23.2, p. 929). Hipercolesterolemia este frecventă și se agravează pe măsură ce boala progresează; cu toate acestea, nu are valoare diagnostică. AMA este prezentă la peste 95% dintre pacienți, iar atunci când este absent

diagnosticul nu trebuie pus fără obținerea de dovezi histologice și luarea în considerare a colangiografiei (MRCP sau CPRE) pentru a exclude alte boli biliare. ANA și anticorpii anti-mușchi neted sunt prezenți la aproximativ 15% dintre pacienți (vezi Caseta 23.58); pot fi prezenți și autoanticorpi găsiți în bolile asociate. Examenul cu ultrasunete nu arată niciun semn de obstrucție biliară. Biopsia hepatică este necesară numai dacă există incertitudine diagnostică. Caracteristicile histologice ale PBC se corelează slab cu caracteristicile clinice; hipertensiunea portală se poate dezvolta înainte de debutul histologic al cirozei.

management

Acidul biliar hidrofil, acidul ursodeoxicolic (UDCA), în doză de 13-15 mg/kg/zi îmbunătățește fluxul biliar, înlocuiește acizii biliari hidrofobi toxici din rezervorul de acid biliar și reduce apoptoza epiteliului biliar. Din punct de vedere clinic, UDCA îmbunătățește LFT, poate încetini progresia histologică și are puține efecte secundare (caseta 23.60); este, prin urmare, utilizat pe scară largă în tratamentul CBP și ar trebui privit drept tratamentul optim de primă linie. O minoritate semnificativă de pacienți fie nu reușesc să-și normalizeze LFT cu UDCA, fie arată un răspuns inadecvat, iar acești pacienți au un risc crescut de a dezvolta boală hepatică în stadiu terminal în comparație cu pacienții care prezintă un răspuns complet. În prezent, nu există un consens cu privire la modul de tratare a acestor pacienți. Imunosupresoarele, cum ar fi corticosteroizii, azatioprina, penicilamina și ciclosporina, au fost toate testate în PBC. Niciunul nu prezintă beneficii generale atunci când este administrat la pacienți neselectați. Indiferent dacă oferă beneficii subgrupului specific al

EBM Acid ursodeoxicolic (UDCA) în ciroza biliară primară

„În ciroza biliară primară, terapia UDCA (13-15 mg/kg/zi) îmbunătățește markerii biochimici ai colestazei și icterului. Unele studii randomizate au aratat ca tratamentul UDCA incetineste in mod semnificativ progresia bolii, dar daca acesta afecteaza mortalitatea sau ratele de transplant ramane controversat.

Poupon RE, și colab. Gastroenterologie 1997; 113:884-890.

Corpechot C, și colab. Hepatologie 2000; 32:1196-1199.

Goulis J, și colab. Lancet 1999; 354:1053-1060.

Pentru informații suplimentare: www.easl.eu/_clinical-practice-guideline/UDCA Pacienții care nu răspund și care necesită abordări de a doua linie la tratament nu sunt clare.

Transplantul hepatic trebuie luat în considerare odată ce s-a dezvoltat insuficiența hepatică și poate fi indicat la pacienții cu prurit intratabil. Bilirubina serică rămâne cel mai de încredere marker al scăderii funcției hepatice. Transplantul este asociat cu o supraviețuire excelentă la 5 ani de peste 80%, deși boala va recidiva la peste o treime dintre pacienți la 10 ani.

Prurit

Acesta este principalul simptom care necesită tratament. Cauza este necunoscută, dar reglarea în sus a receptorilor opioizi și nivelurile crescute de opioide endogene pot juca un rol. Tratamentul de primă linie este cu rășina care leagă anionii colestiramină, care probabil acționează prin legarea potențialilor pruritogeni din intestin și creșterea excreției acestora în scaun. Se utilizează o doză de 4-16 g/zi pe cale orală. Pulberea se amestecă în suc de portocale, iar doza principală (8 g) se ia înainte și după micul dejun, când apar concentrații maxime de acid biliar duodenal. Colestiramina poate lega alte medicamente în intestin (cel mai evident UDCA) și ar trebui să se folosească o distanță adecvată între medicamente. Colestiramina este uneori ineficientă, mai ales în obstrucția biliară completă și poate fi greu de tolerat de către unii pacienți. Tratamentele alternative includ rifampicina (150 mg/zi, titrată până la maximum 600 mg/zi după cum este necesar și condiționată de lipsa deteriorării LFT), naltrexonă (un antagonist opioid; 25 mg/zi inițial, cu creșterea până la 300 mg/zi), plasmafereză și un dispozitiv de suport hepatic (de exemplu, un sistem molecular de adsorbție (MARS)).

Oboseală

Oboseala afectează aproximativ o treime dintre pacienții cu CBP. Cauza este necunoscută, dar poate reflecta modificări intracerebrale datorate colestazei. Din păcate, odată ce depresia, hipotiroidismul și boala celiacă au fost excluse, în prezent nu există un tratament specific. Impactul asupra vieții pacienților poate fi substanțial.

malabsorbție

Colestază prelungită este asociată cu steatoree și malabsorbție a vitaminelor liposolubile, care trebuie înlocuite după caz. Boala celiacă trebuie exclusă deoarece incidența ei este crescută în CBP.

Boala osoasa

Osteopenia și osteoporoza sunt frecvente, iar pierderea osoasă normală postmenopauză este accelerată. Trebuie măsurată densitatea osoasă inițială (p. 1122) și începe tratamentul cu calciu de substituție și vitamina D3. Bisfosfonații trebuie utilizați dacă există dovezi de osteoporoză. Osteomalacia este rară.

Sindroame de suprapunere

PBC AMA-negativ („colangită autoimună")

Câțiva pacienți demonstrează caracteristicile clinice, biochimice și histologice ale PBC, dar nu au AMA detectabil în ser. Transaminazele serice, nivelurile serice de Ig și titrurile ANA tind să fie mai mari decât în PBC AMApozitiv. Cu toate acestea, evoluția clinică reflectă CBP clasică și ar trebui considerați că acești pacienți au o variantă de CBP.

PBC/hepatita autoimună se suprapun

Câțiva pacienți cu AMA și LFT colestatice au transaminaze crescute, imunoglobuline serice ridicate și hepatită de interfață pe histologie hepatică; la astfel de indivizi o încercare a terapiei cu corticosteroizi poate fi benefică.

Colangita sclerozantă primară

Colangita sclerozantă primară (PSC) este o boală hepatică colestatică cauzată de inflamație difuză și fibroză; poate implica întregul arbore biliar și duce la obliterarea treptată a căilor biliare intrahepatice și extrahepatice și în final la ciroza biliară, hipertensiunea portală și insuficiența hepatică. Deși este considerată o boală autoimună, dovezile pentru o fiziopatologie autoimună sunt mai slabe decât este cazul pentru CBP și hepatita autoimună. Incidența este de aproximativ 6,3/100 000 la caucazieni. Colangiocarcinomul se dezvoltă la aproximativ 10-30% dintre pacienți în cursul bolii.

PSC este de două ori mai frecventă la bărbații tineri. Majoritatea pacientilor se prezinta la varsta de 25-40 de ani, desi afectiunea poate fi diagnosticata la orice varsta si este o cauza importanta a bolii hepatice cronice la copii. Criteriile de diagnostic general acceptate sunt:

sferă generalizată și stenoză a sistemului biliar la colangiografie (Fig. 23.32)

absența coledocolitiază (sau antecedente de intervenție chirurgicală la nivelul căilor biliare)

excluderea cancerului de canale biliare, prin urmărire prelungită.

Termenul „colangită sclerozantă secundară" este folosit pentru a descrie modificările tipice ale căilor biliare descrise mai sus atunci când poate fi identificat un factor predispozant clar pentru fibroza canalului. Cauzele colangitei sclerozante secundare sunt prezentate în Caseta 23.61.

Fig. 23.32 O colangiografie percutanată în colangita sclerozantă, care arată neregularitatea caracteristică a arborelui biliar.

23.61 Cauzele colangitei sclerozante secundare

Chirurgie anterioară a căilor biliare cu stricturi și colangită

Pietre în căile biliare care cauzează colangită

Infuzie intrahepatică de 5-fluorodeoxiuridină

Inserția de formol în chisturile hidatice hepatice

Introducerea alcoolului în tumorile hepatice

Infecții parazitare (de exemplu, Clonorchis)

Pancreatită autoimună/colangită asociată IgG4

Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA; probabil infecțios ca urmare a citomegalovirusului sau Cryptosporidium)

Colita ulcerativă

colita Crohn

Pancreatită cronică

Fibroza retroperitoneală

Tiroidita Riedel

Tumori retro-orbitale

Stări de imunodeficiență

sindromul Sjogren

Fiziopatologia

Cauza PSC este necunoscută, dar există o asociere strânsă cu boala inflamatorie intestinală, în special cu colita ulceroasă (caseta 23.62). Aproximativ două treimi dintre pacienți au colită ulceroasă coexistentă, iar PSC este cea mai frecventă formă de boală hepatică cronică în colita ulceroasă. Între 3% și 10% dintre pacienții cu colită ulceroasă dezvoltă PSC, în special cei cu colită extinsă sau pancolită. Prevalența colangitei sclerozante primare este mai mică la pacienții cu colită Crohn (aproximativ 1%). Pacienții cu PSC și colită ulceroasă prezintă un risc mai mare de neoplazie colorectală decât cei cu colită ulceroasă singuri, iar cei care dezvoltă neoplazie colorectală prezintă un risc mai mare de colangiocarcinom.

În prezent, se crede că PSC este o boală mediată imunologic, declanșată la indivizii susceptibili genetic de agenți toxici sau infecțioși, care pot avea acces la tractul biliar printr-un colon bolnav. A fost identificată o legătură strânsă cu haplotipul HLA A1 B8 DR3 DRW52A. Acest haplotip se găsește în mod obișnuit în asociere cu alte boli autoimune specifice unui organ (de exemplu, hepatită autoimună).

Importanța factorilor imunologici a fost subliniată de rapoarte care arată anomalii umorale și celulare în PSC. Anticorpii citoplasmatici antineutrofili perinucleari (ANCA) au fost detectați în serul a 60-80% dintre pacienții cu PSC cu sau fără colită ulceroasă și la 30-40% dintre pacienții cu colită ulceroasă în monoterapie. Anticorpul nu este specific pentru PSC și se găsește în alte boli hepatice cronice (de exemplu 50% dintre pacienții cu hepatită autoimună).

Caracteristici clinice

Diagnosticul este adesea pus accidental atunci când ALP seric persistent crescut este descoperit la un individ cu colită ulceroasă. Simptomele comune includ

oboseală, icter intermitent, scădere în greutate, dureri abdominale în cadranul superior drept și prurit. Atacurile de colangită acută sunt mai puțin frecvente și de obicei urmează instrumentarea biliară. Examenul fizic este anormal la aproximativ 50% dintre pacienţii simptomatici; cele mai frecvente constatări sunt icterul și hepatomegalia/splenomegalia. Afecțiunea poate fi asociată cu multe alte boli (vezi Caseta 23.62).

Investigatii

Screeningul biochimic dezvăluie de obicei un model colestatic de LFT, dar nivelurile de ALP și bilirubină pot varia foarte mult la fiecare pacienți în cursul bolii. De exemplu, valorile ALP și bilirubinei cresc în timpul colangitei acute, scad după terapie și uneori fluctuează fără un motiv aparent. De obicei, se observă creşteri modeste ale transaminazelor serice, în timp ce hipoalbuminemia și anomaliile de coagulare se găsesc doar într-un stadiu avansat. În plus față de ANCA, titruri scăzute de ANA seric și anticorpi anti-mușchi neted pot fi găsite în PSC, dar nu au semnificație diagnostică; AMA seric este absent.

Investigația cheie este acum MRCP, care este de obicei diagnostic, dezvăluind mai multe stricturi neregulate și dilatații (vezi Fig. 23.32). CPRE ar trebui rezervată pacienților la care este posibil să fie necesară intervenția terapeutică și ar trebui să urmeze MRCP.

La biopsia hepatică, trăsăturile incipiente caracteristice ale PSC sunt fibroza și inflamația periductală „piele de ceapă", cu edem portal și proliferarea ductului biliar care duc la extinderea tractului portal (Fig. 23.33). Ulterior, fibroza se extinde, progresând inevitabil spre ciroză biliară; colangita obliterativă duce la așa-numitul „sindrom al căilor biliare dispărute".

management

Nu există un remediu pentru PSC, dar sunt indicate managementul colestazei și complicațiile acesteia și tratamentul specific al procesului bolii. UDCA este utilizat pe scară largă, deși dovezile care susțin acest lucru sunt limitate. UDCA poate avea beneficii în ceea ce privește reducerea riscului de carcinom de colon.

Cursul PSC este variabil. La pacienții simptomatici, supraviețuirea mediană de la prezentare până la deces sau transplant hepatic este de aproximativ 12 ani. Aproximativ 75% dintre pacienții asimptomatici supraviețuiesc 15 ani sau mai mult. Cele mai multe

Fig. 23.33 Colangită sclerozantă primară. Observaţi cicatricile de piele de ceapă (săgeţi) care înconjoară un canal biliar.

pacienții mor din cauza insuficienței hepatice, aproximativ 30% mor din cauza carcinomului căilor biliare, iar restul mor din cauza cancerului de colon sau a complicațiilor colitei. Au fost încercați agenți imunosupresori, inclusiv prednisolon, azatioprină, metotrexat și ciclosporină; în general, rezultatele au fost dezamăgitoare.

Pacienții simptomatici au adesea prurit. Managementul este ca pentru PBC. Oboseala pare a fi mai puțin proeminentă decât în PBC, deși este încă prezentă la unii pacienți.
Managementul complicațiilor

Antibioticele cu spectru larg (de exemplu ciprofloxacina) trebuie administrate pentru atacurile acute de colangită, dar nu au valoare dovedită în prevenirea atacurilor. Dacă colangiografia evidențiază o obstrucție bine definită a căilor biliare extrahepatice („strictură dominantă"), ameliorarea mecanică poate fi obținută prin plasarea unui stent din plastic sau prin dilatarea cu balon efectuată la CPRE. Este important, în această situație, să se ia în considerare în mod activ posibilitatea colangiocarcinomului (diagnosticul diferențial pentru strictura extrahepatică dominantă). Înlocuirea vitaminelor liposolubile este necesară la pacienții cu icter. Boala metabolică a oaselor (de obicei osteoporoza) este o complicație frecventă care necesită tratament (p. 1120).

Tratament chirurgical

Rezecția chirurgicală a căii biliare extrahepatice și reconstrucția biliară au un rol limitat în managementul pacienților necirotici cu boală extrahepatică dominantă. Transplantul ortotopic este singura opțiune chirurgicală la pacienții cu boală hepatică avansată; Supraviețuirea la 5 ani este de 80-90% în majoritatea centrelor. Din păcate, afecțiunea poate reapare în grefă și nu există terapii identificate care să poată preveni acest lucru. Cholan-jucacercinomul este o contraindicație pentru transplant. Riscul de carcinom de colon poate fi crescut la pacienții după transplant din cauza efectelor suprimării imune și trebuie instituită o supraveghere sporită.

colangită asociată IgG4

Această boală raportată recent (precum și nomenclatura ei) este strâns legată de pancreatita autoimună (care este prezentă la peste 90% dintre pacienți; p. 894). Colangita asociată cu IgG4 (IAC) se prezintă adesea cu icter obstructiv (datorită fie strictura hilară/colangită sclerozantă intrahepatică, fie strictura ductului biliar scăzut), iar aparițiile colangiografice sugerează PSC cu sau fără colangiocarcinom hilar. IgG4 seric este adesea crescut și biopsia hepatică arată un infiltrat limfoplasmocitar, cu plasmocite IgG4 pozitive. O observație importantă este că, în comparație cu PSC, IAC pare să răspundă bine la terapia cu steroizi.

TUMORI HEPATICE ȘI ALTE LEZIUNI FOCALE HEPATICE

Identificarea unei leziuni de masă hepatică este frecventă, atât la pacienții cu boală hepatică preexistentă cunoscută, cât și ca prezentare primară. Deși tumorile maligne primare și secundare sunt un potențial important

diagnostice, boala benignă este frecventă. Descoperirea unei mase hepatice, cu asocierea ei în mintea pacienților cu boală malignă metastatică, creează un nivel ridicat de anxietate, factor de care trebuie întotdeauna avut în vedere. Pașii critici care trebuie luați în diagnosticarea leziunilor de masă hepatică sunt:

determinarea prezenței, naturii și severității oricărei boli hepatice cronice subiacente, deoarece diagnosticul diferențial este foarte diferit la pacienții cu și fără boală hepatică cronică

utilizarea modalităților de imagistică optime (de obicei multiple).

Tumori maligne primare

Carcinom hepatocelular

Carcinomul hepatocelular (HCC) este cea mai frecventă tumoră hepatică primară și a șasea cea mai frecventă cauză de cancer la nivel mondial. Ciroza este prezentă la 7590% dintre persoanele cu HCC și este un factor de risc important pentru boală. Riscul este intre 1% si 5% in ciroza cauzata de hepatita B si C. Exista si un risc crescut in ciroza datorita hemocromatozei, alcoolului, NASH si deficitului de ^-antitripsina. În nordul Europei, 90% dintre cei cu HCC au ciroză subiacentă, comparativ cu 30% în Taiwan, unde hepatita B este principalul factor de risc. Ratele de incidență ajustate în funcție de vârstă variază de la 28 la 100 000 în Asia de Sud-Est (care reflectă prevalența hepatitei B) la 10 la 100 000 în sudul Europei și 5 la 100 000 în nordul Europei. Infecția cronică cu hepatita B crește riscul de HCC de 100 de ori și este factorul de risc major la nivel mondial. Riscul de CHC este de 0,4% pe an în absența cirozei și de 2-6% în ciroză. Riscul este de patru ori mai mare la indivizii HBeAg pozitiv decât la cei care sunt HBeAg negativ. Vaccinarea împotriva hepatitei B a dus la o scădere a HCC în țările cu o prevalență ridicată a hepatitei B. Incidența în Europa și America de Nord a crescut recent, probabil legată de prevalența crescută a hepatitei C și a cirozei NASH. Riscul este mai mare la bărbați și crește odată cu vârsta.

Macroscopic, tumora apare de obicei ca o singură masă în absența cirozei, sau ca un singur nodul sau mai mulți noduli în prezența cirozei. Își ia alimentarea cu sânge din artera hepatică și tinde să se răspândească prin invazie în vena portă și radicalii ei. Metastazele ganglionilor limfatici sunt frecvente, în timp ce metastazele pulmonare și osoase sunt rare. Tumorile bine diferențiate pot să semene cu hepatocitele normale și pot fi dificil de diferențiat de ficatul normal.

Caracteristici clinice

Pacienții prezintă de obicei HCC într-unul din două moduri. În mod obișnuit, cei cu ciroză subiacentă dezvoltă o deteriorare a funcției ficatului, cu agravarea ascită și/sau icter sau hemoragie variceală. Alte simptome caracteristice pot include pierderea în greutate, anorexia și durerile abdominale. Această deteriorare adesea rapidă poate fi, totuși,

evenimentul care duce la o ciroză ocultă anterior să devină evidentă clinic, ceea ce înseamnă că absența unui diagnostic stabilit de ciroză nu exclude un diagnostic de HCC care complică ciroza. Examenul poate evidenția hepatomegalie sau o masă ipocondrială dreaptă. Vascularitatea tumorii poate duce la un sunet abdominal și poate apărea ruptură hepatică cu sângerare intraabdominală. Natura avansată a bolii care se prezintă în acest mod face ca terapia curativă să fie puțin probabilă.

A doua prezentare este prin screening-ul pacienților cu risc de HCC. Boala este de obicei detectată mult mai devreme în istoria sa naturală, crescând semnificativ opțiunile de tratament.

Investigatii

Markeri serici

Alfa-fetoproteina (AFP) este produsă de 60% din HCC. Nivelurile cresc cu dimensiunea tumorii și sunt adesea normale sau doar minim crescute în tumorile mici detectate prin screening cu ultrasunete. AFP seric poate crește și în prezența replicării virale active ale hepatitei B și C; niveluri foarte ridicate sunt observate în necroza hepatică acută, cum ar fi cea după toxicitatea paracetamolului. AFP este utilizată împreună cu ultrasunetele în screening, dar, având în vedere sensibilitatea și specificitatea scăzute, nivelurile trebuie interpretate cu prudență. Cu toate acestea, în absența unei erupții hepatice marcate a bolii, o creștere progresivă a AFP sau AFP peste 400 ng/ml (normal este < 10 ng/ml), justifică o căutare agresivă a HCC. La pacienții cu HCC cu niveluri crescute de AFP, măsurătorile în serie pot fi un biomarker util al progresiei bolii/răspunsului la tratament.

Imagistica

Ecografia va detecta leziuni focale ale ficatului de 2-3 cm. Utilizarea agenților de contrast cu ultrasunete a crescut sensibilitatea și specificitatea, dar este foarte dependentă de utilizator. Ecografia poate prezenta, de asemenea, dovezi de implicare a venei porte și caracteristici ale cirozei coexistente. CT multidetector, în urma contrastului intravenos, identifică HCC prin aspectul său hipervascular clasic (Fig. 23.34). Leziunile mici de mai puțin de 2 cm pot fi greu de diferențiat de nodulii hiperplazici din ciroză. RMN-ul poate fi folosit în loc de CT. Angiografia este acum efectuată rar și a fost înlocuită de tehnicile de mai sus. Combinația de modalități imagistice diagnostichează și stadiază mai precis amploarea bolii și utilizând cel puțin două modalități

Fig. 23.34 CT care arată un carcinom hepatocelular mare (săgeți).

(de obicei, se recomandă CT sau RMN în urma screening-ului inițial de identificare cu ultrasunete a unei leziuni în masă).

Biopsie hepatică

Confirmarea histologica este recomandabila la pacientii cu tumori mari care nu prezinta ciroza sau hepatita B, pentru a confirma diagnosticul si a exclude tumora metastatica. Biopsia trebuie evitată la pacienții care pot fi eligibili pentru transplant sau rezecție chirurgicală, deoarece există un risc mic (< 2%) de însămânțare a tumorii de-a lungul tractului acului. În toate cazurile de CHC potențial în care se ia în considerare biopsia, impactul pe care un diagnostic confirmat îl va avea asupra terapiei trebuie cântărit în raport cu riscurile de sângerare. Dacă biopsia nu va schimba managementul, atunci oportunitatea acesteia trebuie luată în considerare cu atenție.

Rolul screening-ului

Screeningul pentru HCC, prin scanare cu ultrasunete și măsurători AFP la intervale de 6 luni, este indicat la pacienții cu risc ridicat, cum ar fi cei cu ciroză din cauza hepatitei B și C, hemocromatoză, alcool, NASH și deficit de a1-antitripsină. Poate fi indicat și la persoanele cu hepatită cronică B (care prezintă un risc crescut de HCC, chiar și în absența cirozei). Deși nu au fost întreprinse studii controlate aleatoriu ale rezultatului, screening-ul identifică tumori mai mici, adesea mai mici de 3 cm în dimensiune, care sunt mai susceptibile de a fi vindecate prin rezecție chirurgicală, terapie ablativă locală sau transplant (Caseta 23.63). Rolul screening-ului în alte forme de boală hepatică cronică, cum ar fi hepatita autoimună și CBP, este neclar. Acest lucru este agravat de faptul că stadializarea bolii prin biopsie nu mai este o practică standard în condiții precum PBC, astfel încât documentarea oficială a prezenței cirozei, care ar putea fi declanșatorul începerii screening-ului HCC, are loc rar.

management

Acest lucru este diferit pentru pacienții cu ciroză și cei fără ciroză (vezi Caseta 23.63). În prezența cirozei, dimensiunea tumorii, multicentricitatea, extinderea bolii hepatice (scor Child-Pugh) și starea de performanță dictează terapia adecvată. Un algoritm pentru gestionarea celor cu ciroză este prezentat în Figura 23.35.

Prognosticul depinde de dimensiunea tumorii, de prezența invaziei vasculare și de funcția hepatică la cei cu ciroză. Screening-ul a îmbunătățit perspectivele prin detectarea timpurie.

Ghid pentru screening și management ~ 1 al carcinomului hepatocelular

„Pacienților cu ciroză care ar fi potriviți pentru terapia curativă dacă sunt diagnosticați cu carcinom hepatocelular ar trebui să li se ofere screening cu ecografie de 6 luni și testare AFP”.

„Terapiile curative pentru carcinomul hepatocelular includ transplantul de ficat, rezecția hepatică și terapia ablativă. Tratamentul depinde de prezența/absența cirozei, de funcția hepatică subiacentă, de dimensiunea tumorii și de multicentricitatea tumorii.

• Asociația Europeană pentru Studiul Ghidurilor Clinice Hepatice. J Hepatol 2012; 56:908-943.

Pentru mai multe informații: ^^Pwww.aasld.org/practiceguidelines/

Rezecție hepatică

Acesta este tratamentul de elecție pentru pacienții non-cirotici. Supraviețuirea la 5 ani în acest grup este de aproximativ 50%. Cu toate acestea, există o rată de recurență de 50% la 5 ani; aceasta se poate datora unei a doua tumori de novo sau recurenței tumorii inițiale. Puțini pacienți cu ciroză sunt potriviți pentru rezecția hepatică din cauza riscului ridicat de insuficiență hepatică; cu toate acestea, intervenția chirurgicală este oferită, în special în Orientul Îndepărtat, unor pacienți cirotici cu tumori mici și funcție hepatică bună (Child-Pugh A fără hipertensiune portală).

Transplant hepatic

Transplantul are avantajul de a vindeca ciroza de bază și de a elimina riscul unei a doua tumori de novo la un pacient cu risc. Cerința pentru imunosupresie creează propriile riscuri de reactivare, totuși, dacă este prezentă o boală reziduală sau metastatică, iar evaluarea pacienților pentru adecvarea pentru transplant hepatic se concentrează pe excluderea bolii extrahepatice și vasculare. Supraviețuirea la 5 ani după transplantul de ficat este de 75% pentru pacienții cu tumori unice cu dimensiunea mai mică de 5 cm sau cu trei tumori mai mici de 3 cm (criteriile Milan). Din păcate, boala hepatică de bază, în special hepatita C, poate recidiva în ficatul transplantat și poate avea ca rezultat ciroză recurentă care dă naștere riscului de HCC de novo, complicat acum de prezența imunosupresiei.

Terapie percutanată

Injectarea percutanată de etanol în tumoră sub ghidare cu ultrasunete este eficientă (rată de vindecare de 80%) pentru tumorile de 3 cm sau mai mici. Ratele de recurență (50% la 3 ani) sunt similare cu cele după rezecția chirurgicală. Ablația prin radiofrecvență, folosind un singur electrod introdus în tumoră sub ghidaj radiologic, este o alternativă care durează mai mult timp, dar poate provoca necroză tumorală mai completă. Îmbunătățirile în terapia percutanată, cu combinația dintre impactul scăzut asupra pacientului, eficacitatea relativă și capacitatea de a repeta tratamentul, fac aceste abordări atractive, în special la pacienții la care intervenția chirurgicală majoră ar fi inadecvată. Rolul lor în terapia primară ca alternativă la rezecția curativă sau transplantul rămâne de stabilit.

Chimioembolizare trans-arterială

Cancerele hepatocelulare nu sunt radiosensibile, iar rata de răspuns la chimioterapie cu medicamente precum doxorubicina este de numai 30%. În schimb, embolizarea arterei hepatice cu Gelfoam și doxorubicină este mai eficientă, cu rate de supraviețuire de 60% la pacienții cirotici cu HCC nerezecabil și funcție hepatică bună (comparativ cu 20% la pacienții netratați) la 2 ani. Din păcate, orice beneficiu de supraviețuire se pierde la 4 ani. Chimioembolizarea transarterială (TACE) este contraindicată în ciroza decompensată și HCC multifocal. TACE este acum cel mai frecvent utilizat ca primă intervenție de exploatare

în timp ce tumora este evaluată și planul de management definitiv este în curs de dezvoltare.

Chimioterapia

Sorafenib îmbunătățește supraviețuirea de la 7,9 la 10,7 luni la pacienții cu ciroză. Medicamentul este un inhibitor de multikinaze cu activitate împotriva Raf, creșterea endotelială vasculară

Carcinom hepatocelular

Fig. 23.35 Managementul carcinomului hepatocelular care complică ciroza. Starea de performanță (PST; vezi Caseta 11.3, p. 268): 0 = complet activ, fără simptome; > 2 = autoîngrijire limitată, închis la pat sau scaun pentru 50% din orele de veghe. Scorul Child-Pugh: vezi Caseta 23.30, p. 944. N1, M1: afectarea ganglionilor limfatici și metastaze (pentru clasificarea TNM, vezi Caseta 11.4, p. 268) (OS = supraviețuire globală; PEI = injecție percutanată cu etanol; RFA = ablație cu radiofrecvență; TACE = chemo-embolizare trans-arterială). Pe baza Ghidurilor de practică clinică EASL-EORTC 2012 - vezi p. 988.

semnalizarea factorului (VEGF) și a factorului de creștere derivat din trombocite (PDGF) și este prima terapie sistemică care prelungește supraviețuirea în HCC. Rolul final al sorafenibului în CHC - în special, când și cum să-l folosească cel mai bine - rămâne de stabilit.

Carcinom hepatocelular fibrolamelar

Această variantă rară diferă de HCC prin faptul că apare la adulții tineri, în egală măsură la bărbați și femei, în absența infecției cu hepatită B și a cirozei. Tumorile sunt adesea mari la prezentare și AFP este de obicei normală. Histologia tumorii relevă hepatocite maligne înconjurate de o stromă fibroasă densă. Tratamentul de elecție este rezecția chirurgicală. Această variantă de HCC are un prognostic mai bun după intervenție chirurgicală decât un HCC de dimensiuni echivalente, două treimi dintre pacienți supraviețuind peste 5 ani.

Alte tumori maligne primare

Acestea sunt rare, dar includ sarcoamele hemangio-endoteliale. Colangiocarcinomul (cancerul căilor biliare) se prezintă de obicei cu obstrucția căilor biliare, mai degrabă decât ca o leziune de masă hepatică, deși aceasta din urmă apare ocazional.

Tumori maligne secundare

Acestea sunt frecvente și de obicei provin din carcinoame la plămâni, sâni, abdomen sau pelvis. Ele pot fi unice sau multiple. Diseminarea peritoneală duce frecvent la ascită.

Caracteristici clinice

Neoplasmul primar este asimptomatic la 50% dintre pacienți, fiind depistat fie prin screening radiologic, endoscopic sau biochimic sanguin. Există mărirea ficatului și pierderea în greutate; icterul poate fi prezent.

Investigatii

O activitate crescută a ALP este cea mai frecventă anomalie biochimică, dar LFT-urile pot fi normale. Lichidul ascitic, dacă este prezent, are un conținut ridicat de proteine și poate fi pătat de sânge; citologia dezvăluie uneori celule maligne. Imagistica arată defecte de umplere (Fig. 23.36); laparoscopia poate dezvălui tumora și facilitează biopsia hepatică.

management

Rezecția hepatică poate îmbunătăți supraviețuirea pentru tumorile cu creștere lentă, cum ar fi carcinoamele colonice, și este o abordare care ar trebui explorată în mod activ la pacienții care sunt apți pentru rezecție hepatică, au avut rezecția tumorii primare și la care boala extrahepatică a fost exclusă. Pacienții cu tumori neuro-endocrine, precum gastrinoame, insulinoame și glucagonoame, precum și cei cu limfoame pot beneficia de intervenții chirurgicale, tratament hormonal sau chimioterapie. Din păcate, tratamentul paliativ pentru ameliorarea durerii este tot ceea ce este disponibil pentru majoritatea pacienților; aceasta poate include embolizarea arterială a maselor tumorale.

Fig. 23.36 CT care arată metastaze hepatice multiple (săgeți).

Tumori benigne

Utilizarea din ce în ce mai mare a scanării cu ultrasunete a condus la identificarea mai frecventă a leziunilor hepatice focale benigne incidente.

Adenoame hepatice

Acestea sunt tumori vasculare rare care se pot prezenta ca o masă abdominală sau cu dureri abdominale sau sângerări intraperitoneale. Sunt mai frecvente la femei și pot fi cauzate de contraceptive orale, androgeni și steroizi anabolizanți. Rezecția este indicată pentru ameliorarea simptomelor. Adenoamele hepatice pot crește în dimensiune în timpul sarcinii. Adenoamele mari sau cu creștere rapidă se pot rupe, rareori, provocând sângerare intraperitoneală.

Hemangioame

Acestea sunt cele mai frecvente tumori hepatice benigne și sunt prezente la 1-20% din populație. Majoritatea sunt mai mici de 5 cm și rareori provoacă simptome (Fig. 23.37). Diagnosticul se pune de obicei prin ecografie, dar CT poate arăta o leziune de densitate mică cu umplere arterială întârziată. Intervenția chirurgicală este necesară doar pentru leziuni simptomatice foarte mari sau în cazul în care diagnosticul este îndoielnic.

Hiperplazia nodulară focală

Hiperplazia nodulară focală (FNH) este frecventă la femeile sub 40 de ani. Leziunile sunt de obicei asimptomatice, dar pot avea până la 10 cm în diametru; ele pot fi diferențiate de adenom datorită unei cicatrici centrale focale observate la CT sau RMN. Din punct de vedere histologic, ele constau în regenerarea nodulară a hepatocitelor, dar fără fibroză. Ele pot fi multiple, dar rareori necesită rezecție.

Boală hepatică chistică și abces hepatic

Chisturile simple izolate sau multiple sunt frecvente în ficat și sunt o descoperire relativ frecventă la screeningul cu ultrasunete. Ele pot fi asociate cu boală renală polichistică (Fig. 23.38). Sunt intrinsec benigne și nu necesită terapie, cu excepția cazurilor rare în care efectul de masă al chisturilor foarte mari sau multiple provoacă disconfort abdominal. În astfel de cazuri, percutanat sau

Fig. 23.37 RMN care arată un hemangiom (săgeți) în ficat.

Fig. 23.38 CT care arată multiple chisturi la nivelul ficatului și rinichilor în boala polichistică.

se poate încerca debulkingul chirurgical, dar recurența este tipică. Abcesele hepatice sunt discutate la pagina 956.

DROGURILE ȘI FICATUL

Ficatul este locul principal al metabolismului medicamentului și o țintă importantă pentru leziunile induse de medicamente. Boala hepatică preexistentă poate afecta capacitatea ficatului de a metaboliza medicamentele și poate apărea o toxicitate neașteptată atunci când pacienților cu boală hepatică li se administrează medicamente în doze normale. Caseta 23.64 prezintă, de asemenea, medicamente care ar trebui evitate la pacienții cu ciroză, deoarece pot exacerba complicațiile cunoscute ale cirozei. Posibilitatea unei leziuni hepatice

subiacente nediagnosticate trebuie luată în considerare întotdeauna la pacienții care prezintă efecte neașteptate în urma expunerii la medicament.

Leziuni hepatice induse de medicamente

Toxicitatea medicamentului ar trebui să fie întotdeauna luată în considerare în diagnosticul diferențial al pacienților care prezintă insuficiență hepatică acută, icter sau biochimie hepatică anormală. Câteva modele tipice de toxicitate a medicamentelor sunt enumerate în Caseta 23.65; cea mai frecventă imagine este a unei hepatite colestatice mixte. Prezența icterului indică leziuni hepatice mai severe. Deși poate apărea insuficiență hepatică acută, majoritatea reacțiilor la medicamente sunt autolimitante, iar afectarea cronică a ficatului este rară. LFT anormale durează adesea săptămâni

23.64 Medicamente de evitat în ciroză

Tabulare medicamentele luate

Prescris

Autoadministrat

Stabiliți dacă hepatotoxicitatea este raportată în literatură Relaționați momentul la care au fost luate medicamentele cu debutul bolii

4 zile până la 8 săptămâni (de obicei)

Stabiliți efectul opririi medicamentelor asupra normalizării biochimiei hepatice

LFT hepatitic (2 luni)

LFT colestatice/mixte (6 luni)

Excludeți alte cauze

Hepatită virală

Boala biliară

Luați în considerare biopsia hepatică

NB Testele de provocare cu medicamente ar trebui evitate.

23.65 Exemple de cauze comune ale hepatotoxicității induse de medicamente

se normalizează după o hepatită indusă de medicamente și poate dura luni până când se normalizeze după o hepatită colestatică. Ocazional, pierderea permanentă a căilor biliare (ductopenie) urmează unei reacții colestatice la medicamente, cum ar fi cea datorată co-amoxiclavului, care determină colestază cronică cu simptome persistente precum mâncărime.

Cheia pentru diagnosticarea bolii hepatice acute induse de medicamente este să luați un istoric detaliat al medicamentului (caseta 23.66), căutând relațiile temporale dintre expunerea la medicamente și debutul anomaliilor hepatice (ținând cont de faptul că leziunile hepatice pot dura adesea săptămâni sau chiar luni pentru a se dezvolta după expunere). O biopsie hepatică trebuie luată în considerare dacă există suspiciunea de boală hepatică preexistentă sau dacă testele de sânge nu se îmbunătățesc atunci când medicamentul suspect este retras.

În cazul în care se suspectează sau nu poate fi exclusă o leziune hepatică indusă de medicamente, medicamentul potențial vinovat trebuie întrerupt, cu excepția cazului în care este imposibil să se facă acest lucru în siguranță.

Tipuri de leziuni hepatice

Pot apărea diferite modele histologice de leziuni hepatice în cazul leziunii medicamentoase.

Colestaza

Colestază pură (interferență selectivă cu fluxul biliar în absența leziunii hepatice) poate apărea cu estrogeni; acest lucru a fost obișnuit când s-au utilizat concentrații mari de estrogeni (50 pg/zi) ca contraceptive. Atât pilula anticoncepțională orală actuală, cât și terapia de substituție hormonală pot fi utilizate în siguranță în bolile hepatice cronice.

Clorpromazina și antibioticele precum flucloxacilina sunt exemple de medicamente care provoacă hepatită colestatică, care se caracterizează prin inflamație și leziuni canaliculare. Co-amoxiclavul este cel mai frecvent antibiotic care provoacă LFT anormale, dar, spre deosebire de alte antibiotice, este posibil să nu producă simptome decât după 10-42 de zile după oprire. Steroizii anabolizanți utilizați de culturiști pot provoca, de asemenea, o hepatită colestatică. În unele cazuri (de exemplu, AINS și inhibitori de ciclo-oxigenază (COX)-2) există o suprapunere cu leziuni hepatocelulare acute.

Necroza hepatocitelor

Multe medicamente provoacă o necroză hepatocelulară acută cu concentrații mari ale transaminazelor serice; paracetamolul este cel mai cunoscut. Inflamația nu este întotdeauna

prezentă, dar însoțește necroza în leziunile hepatice cauzate de diclofenac (un AINS) și izoniazidă (un medicament antituberculos). Granuloamele pot fi observate în leziunile hepatice în urma utilizării alopurinolului. Necroza hepatocelulară acută a fost, de asemenea, descrisă în urma utilizării mai multor remedii pe bază de plante, inclusiv germander, comfrey și jin bu huan. Drogurile recreative, inclusiv cocaina și ecstasy, pot provoca, de asemenea, hepatită acută severă.

Steatoza

Depunerea de grăsime din hepatocite microveziculare, datorită efectelor directe asupra beta-oxidării mitocondriale, poate urma expunerea la tetracicline și valproat de sodiu (vezi Caseta 23.69, p. 978). Depunerea de grăsime din hepatocite macroveziculare a fost descrisă cu tamoxifen, iar toxicitatea amiodaronei poate produce o imagine histologică similară cu NASH.

Leziuni vasculare/sinusoidale

Medicamente, cum ar fi agenții alchilanți utilizați în oncologie, pot afecta endoteliul vascular și pot duce la obstrucția fluxului venos hepatic. Supradozajul cronic de vitamina A poate deteriora sinusoidele și poate declanșa fibroză locală care poate duce la hipertensiune portală.

Fibroza hepatică

Majoritatea medicamentelor provoacă leziuni hepatice reversibile, iar fibroza hepatică este foarte puțin frecventă. Cu toate acestea, metotrexatul, pe lângă faptul că provoacă leziuni hepatice acute atunci când este început, poate duce la ciroză atunci când este utilizat în doze mari pe o perioadă lungă de timp. Factorii de risc pentru fibroza hepatică indusă de medicamente includ boala hepatică preexistentă și un consum mare de alcool.

BOLI HEPATICE MOSTENITE

Bolile moștenite sunt un grup important și probabil subdiagnosticat de boli hepatice. Pe lângă afecțiunile „clasice", precum hemocromatoza și boala Wilson, trebuie amintit rolul important jucat de ficat în exprimarea erorilor înnăscute ale metabolismului, precum și potențialul de bază genetică pentru colestaza intrahepatică.

Hemocromatoza

Hemocromatoza este o afecțiune în care cantitatea totală de fier din organism este crescută; excesul de fier este depus în mai multe organe, inclusiv ficatul, și provoacă leziuni. Poate fi primar sau secundar altor boli (caseta 23.67).

Hemocromatoza ereditară

În hemocromatoza ereditară (HHC), fierul se depune în tot organismul, iar fierul total din corp poate ajunge la 20-60 g (în mod normal 4 g). Organele importante implicate sunt ficatul, insulele pancreatice, glandele endocrine și inima. În ficat, depunerea de fier are loc mai întâi în hepatocitele periportale, extinzându-se mai târziu la toate hepatocitele. Dezvoltarea treptată a septurilor fibroase duce la formarea de noduli neregulați, iar în final regenerarea are ca rezultat ciroza macronodulară. Un exces de fier hepatic poate apărea în ciroza alcoolică, dar acesta este ușor în comparație cu hemocromatoza.

Hemocromatoza primara

Hemocromatoza ereditară

Aceruloplasminemie congenitală

Atransferinemie congenitală

Supraîncărcare secundară cu fier

Încărcare parenterală cu fier (de exemplu, transfuzii de sânge repetate)

Anemie cu încărcare cu fier (talasemie, anemie sideroblastică, deficit de piruvat kinazei)

Boală hepatică

Supraîncărcare complexă cu fier

Hemocromatoza juvenila

Hemocromatoza neonatala

Boala alcoolică a ficatului

Porfiria cutanată tarda

Supraîncărcare africană cu fier (sideroza bantu)

Fiziopatologia

Boala este cauzată de absorbția crescută a fierului alimentar și este moștenită ca o trăsătură autosomal recesivă. Aproximativ 90% dintre pacienți sunt homozigoți pentru o mutație cu un singur punct care are ca rezultat o substituție de cisteină cu tirozină la poziția 282 (C282Y) în proteina HFE, care are similaritate structurală și funcțională cu proteinele HLA. Mecanismele prin care HFE reglează absorbția fierului sunt neclare. Cu toate acestea, se crede că HFE interacționează în mod normal cu receptorul transferinei din membrana

bazolaterală a celulelor epiteliale intestinale. În HHC, se crede că lipsa de HFE funcțional provoacă un defect în absorbția fierului asociat transferinei, ceea ce duce la reglarea în sus a transportatorilor de metal divalent specific fierului enterocitelor și la absorbția excesivă a fierului. O mutație histidină la acid aspartic la poziția 63 (H63D) în HFE determină o formă mai puțin severă de hemocromatoză, care se găsește cel mai frecvent la pacienții care sunt heterozigoți compuși purtând și o alelă mutantă C282Y. Mai puțin de 50% dintre homozigoții C282Y vor dezvolta caracteristici clinice ale hemocromatozei; prin urmare, alți factori trebuie să fie importanți. HHC poate promova boala hepatică accelerată la pacienții cu exces de alcool sau infecție cu hepatită C. Pierderea de fier în timpul menstruației și al sarcinii poate întârzia apariția HHC la femei.

Caracteristici clinice

Boala simptomatică se prezintă de obicei la bărbații peste 40 de ani cu caracteristici de boală hepatică (deseori cu hepatomegalie), diabet zaharat sau insuficiență cardiacă. Oboseala și artropatia sunt simptome precoce, dar sunt frecvent absente. Pigmentarea pielii de culoare gri-plumb din cauza excesului de melanină apare, în special în părțile expuse, axile, inghinale și organe genitale: de unde și termenul „diabet bronzat". Încă o dată, absența acestei caracteristici nu exclude diagnosticul. Impotenta, pierderea libidoului, atrofia testiculara si artrita cu condrocalcinoza secundara depunerii de pirofosfat de calciu sunt de asemenea frecvente. Insuficiența cardiacă sau aritmia cardiacă pot apărea din cauza depunerilor de fier în inimă.

Investigatii

Studiile cu fierul seric arată o feritină mult crescută, o capacitate crescută de legare a fierului din plasmă saturată. Saturația transferinei de peste 45% sugerează supraîncărcare cu fier. Boala hepatică semnificativă este neobișnuită la pacienții cu feritină mai mică de 1000 pg/L. Diagnosticele diferențiale pentru creșterea feritinei sunt boala inflamatorie sau consumul excesiv de etanol pentru creșteri modeste (< 1000 pg/L). O creștere foarte semnificativă a feritinei poate fi observată în boala Still adulților. În ceea ce privește tehnicile imagistice, RMN-ul are specificitate ridicată pentru supraîncărcarea cu fier, dar sensibilitate slabă. Biopsia hepatică permite evaluarea fibrozei și distribuția fierului (fierul hepatocitar caracteristic hemocromatozei). Indicele fierului hepatic (HII) oferă cuantificarea fierului hepatic (pmol de fier per g greutate uscată a ficatului/vârstă în ani). HII mai mare de 1,9 sugerează hemocromatoză genetică (Fig. 23.39). Atât mutațiile C282Y, cât și cele H63D pot fi identificate prin testare genetică, care este acum în uz clinic de rutină.

management

Tratamentul constă în venesecția săptămânală a 500 ml sânge (250 mg fier) până când fierul seric este normal;

Fig. 23.39 Histologie hepatică: hemocromatoză. Această colorație Perls arată acumularea de fier în hepatocite, care este colorat în albastru. Există, de asemenea, acumulare de globule mari de grăsime în unele hepatocite (steatoză macroveziculară). De asemenea, fierul se acumulează în celulele Kupffer și celulele epiteliale biliare.

acest lucru poate dura 2 ani sau mai mult. Scopul este reducerea feritinei la sub 50 pg/L. După aceea, venesecția este continuată după cum este necesar pentru a menține feritina serică normală. Problemele hepatice și cardiace se ameliorează după îndepărtarea fierului, dar durerile articulare sunt mai puțin previzibile și se pot ameliora sau agrava după îndepărtarea fierului. Diabetul zaharat nu se rezolvă după venesecție. O altă terapie include cea pentru ciroză și diabet zaharat. Membrii familiei de gradul I trebuie investigați, de preferință prin screening genetic și, de asemenea, prin verificarea feritinei plasmatice și a saturației de legare a fierului. Biopsia hepatică este indicată numai la rudele asimptomatice dacă LFT-urile sunt anormale și/sau feritina serică este mai mare de 1000 pg/L deoarece aceste caracteristici sunt asociate cu fibroză sau ciroză semnificativă. Boala asimptomatică trebuie tratată și prin venesecție până când feritina serică este normală.

Pacienții pre-cirotici cu HHC au o speranță de viață normală și chiar și pacienții cu ciroză au un prognostic bun în comparație cu alte forme de ciroză (trei sferturi dintre pacienți sunt în viață la 5 ani de la diagnostic). Acest lucru se datorează probabil că funcția hepatică este bine păstrată la diagnostic și se îmbunătățește cu terapie. Screening-ul pentru carcinom hepatocelular (p. 967) este obligatoriu deoarece aceasta este principala cauză a decesului, afectând o treime dintre pacienții cu ciroză, indiferent de terapie. Venesecția reduce, dar nu elimină riscul de carcinom hepatocelular în prezența cirozei.

Hemocromatoza secundara

Multe afecțiuni, inclusiv tulburări hemolitice cronice, anemia sideroblastică, alte afecțiuni care necesită transfuzii multiple de sânge (în general peste 50 L), porfiria cutanată tardivă, supraîncărcarea alimentară cu fier și ocazional ciroza alcoolică, sunt asociate cu sideroza secundară pe scară largă. Caracteristicile sunt similare cu hemocromatoza primară, dar istoricul și constatările clinice indică un diagnostic adevărat. Unii pacienți sunt heterozigoți pentru gena HFE și acest lucru poate contribui la dezvoltarea supraîncărcării cu fier.

boala lui Wilson

Boala Wilson (degenerarea hepatolenticulară) este o tulburare autozomal recesivă rară, dar importantă, a metabolismului cuprului, cauzată de o varietate de mutații ale genei ATP7B de pe cromozomul 13. Cupru total din corp este crescut, cu excesul de cupru depus în mai multe organe și provocând leziuni.

Fiziopatologia

În mod normal, cuprul alimentar este absorbit din stomac și din intestinul subțire proximal și este preluat rapid în ficat, unde este depozitat și încorporat în caeruloplasmină, care este secretată în sânge. Acumularea excesivă de cupru în organism este împiedicată în cele din urmă prin excreția acestuia, cea mai importantă cale fiind prin bilă. În boala Wilson, există aproape întotdeauna un eșec al sintezei caeruloplasminei; totuși, aproximativ 5% dintre pacienți au o concentrație normală de ceuloplasmină circulantă și acesta nu este defectul patogen primar. Cantitatea de cupru din organism la naștere este normală, dar după aceea crește constant; organele cele mai afectate sunt ficatul, ganglionii bazali ai creierului, ochii, rinichii si scheletul.

Gena ATP7B codifică un membru al familiei de adenozin trifosfatază de tip P care transportă cupru, care funcționează pentru a exporta cupru din diferite tipuri de celule. Au fost descrise cel puțin 200 de mutații diferite. Cele mai multe cazuri sunt heterozigoți compuși cu două mutații diferite în ATP7B. Încercările de a corela genotipul cu modul de prezentare și cursul clinic nu au arătat niciun model consistent. Numărul mare de mutații vinovate înseamnă că, spre deosebire de hemocromatoză, diagnosticul genetic nu este de rutină în boala Wilson, deși poate avea un rol în screeningul familiilor după identificarea genotipului la un pacient index.

Caracteristici clinice

Simptomele apar de obicei între 5 și 45 de ani. Boala hepatică apare preponderent în copilărie și adolescența timpurie, deși se poate prezenta la adulți în vârstă de cincizeci de ani. Leziunile neurologice determină sindroame ganglionare bazale și demență, care tinde să apară mai târziu în adolescență. Aceste caracteristici pot apărea singure sau simultan. Alte manifestări includ afectarea tubulară renală și osteoporoza, dar acestea prezintă rareori caracteristici.

Boală hepatică

Pot să apară episoade de hepatită acută, uneori recurente, mai ales la copii, putând evolua spre insuficiență hepatică fulminantă. Acesta din urmă se caracterizează prin eliberarea cuprului liber în fluxul sanguin, provocând hemoliză masivă și tubulopatie renală. Hepatita cronică se poate dezvolta, de asemenea, insidios și în cele din urmă se poate prezenta cu ciroză stabilită; insuficiența hepatică și hipertensiunea portală pot supraviețui. Posibilitatea bolii Wilson trebuie luată în considerare la orice pacient cu vârsta sub 40 de ani care prezintă hepatită acută recurentă sau boală hepatică cronică de cauză necunoscută, în special atunci când este însoțită de hemoliză.

Boala neurologica

Caracteristicile clinice includ o varietate de caracteristici extrapiramidale, în special tremor, coreoatetoză, distonie, parkinsonism și demență (cap. 26). Stângăcia neobișnuită pentru vârstă poate fi un simptom precoce. Boala neurologică se dezvoltă de obicei după debutul

bolii hepatice și poate fi prevenită printr-un tratament eficient început după diagnosticul în faza bolii hepatice. Acest lucru crește importanța diagnosticului în faza hepatică dincolo de faptul că permite gestionarea eficientă a bolii hepatice.

Kayser-Fleischer inele

Acestea constituie cel mai important indiciu clinic unic al diagnosticului și pot fi observate la 60% dintre adulții cu boala Wilson (mai rar la copii, dar aproape întotdeauna în boala neurologică Wilson), deși uneori doar prin examinarea cu lampă cu fantă. Inelele Kayser-Fleischer se caracterizează prin decolorarea maro-verzuie a marginii corneei care apare mai întâi la periferia superioară (vezi p. 922). Ele dispar cu tratament.

Investigatii

Un nivel scăzut de caeruloplasmină seric este cel mai bun indiciu de laborator pentru diagnostic. Cu toate acestea, insuficiența hepatică avansată din orice cauză poate reduce ceruloplasmina serică și, ocazional, este normală în boala Wilson. Prin urmare, ar trebui căutate și alte caracteristici ale metabolismului dezordonat al cuprului; acestea includ o concentrație ridicată de cupru seric liber, o excreție mare de cupru în urină, mai mare de 0,6 gmol/24 ore (38 gg/24 ore) și un conținut hepatic de cupru foarte ridicat. Măsurarea excreției urinare de cupru de 24 de ore în timp ce se administrează D-penicilamină este un test de confirmare util; mai mult de 25 gmol/24 de ore este considerat diagnostic al bolii Wilson.

management

Agentul de legare a cuprului, penicilamina, este medicamentul de alegere. Doza administrată trebuie să fie suficientă pentru a produce cupriureză și majoritatea pacienților necesită 1,5 g/zi (interval 1-4 g). Doza poate fi redusă odată ce boala este în remisie, dar tratamentul trebuie să continue pe viață, chiar și prin sarcină. Trebuie avut grijă să se asigure că nu are loc reacumularea cuprului. Întreruperea bruscă a tratamentului trebuie evitată deoarece aceasta poate precipita insuficiență hepatică acută. Efectele toxice apar la o treime dintre pacienți și includ erupții cutanate, nefropatie cu pierdere de proteine, sindrom asemănător lupusului și deprimare a măduvei osoase. Dacă acestea apar, diclorhidratul de trientină (1,2-2,4 g/zi) și zinc (50 mg de 3 ori pe zi) sunt alternative potențiale.

Transplantul hepatic este indicat pentru insuficienta hepatica fulminanta sau pentru ciroza avansata cu insuficienta hepatica. Valoarea transplantului de ficat în boala neurologică severă Wilson este neclară. Prognosticul este excelent, cu condiția ca tratamentul să fie început înainte de apariția unei leziuni ireversibile. Frații și copiii pacienților cu boala Wilson trebuie investigați și trebuie administrat tratament tuturor persoanelor afectate, chiar dacă aceștia sunt asimptomatici.

Deficit de alfa1-antitripsină

Alfa1-antitripsina (a1-AT) este un inhibitor de serin protează (Pi) produs de ficat. Forma mutantă a a1-AT

Fig. 23.40 Histologie hepatică în deficit de a,-antitripsină.

Acumularea de granule periodice acid Schiff pozitive (săgeți) în hepatocite individuale este prezentată în această secțiune de la un pacient cu deficiență de a1-AT.

(PiZ) nu poate fi secretat în sânge de către celulele hepatice, deoarece este reținut în reticulul endoplasmatic al hepatocitei. Indivizii homozigoți (PiZZ) au concentrații plasmatice scăzute de a1-AT, deși globulele care conțin a1-AT se găsesc în ficat, iar acești oameni pot dezvolta boli hepatice și pulmonare. Manifestările hepatice includ icterul colestatic în perioada neonatală (hepatita neonatală), care se poate rezolva spontan, hepatita cronică și ciroza la adulți și, pe termen lung, HCC. Deficitul de Alpha1-AT este un factor de exacerbare nu neobișnuit pentru boala hepatică de alte etiologii și ar trebui luată în considerare posibilitatea apariției unei patologii duale la pacienții la care severitatea bolii, cum ar fi ALD, pare disproporționată față de nivelul insultei subiacente.

Nu există caracteristici clinice care să distingă boala hepatică datorată deficienței de a1-AT de boala hepatică din alte cauze, iar diagnosticul se face din concentrația plasmatică scăzută de a1-AT și genotipizarea prezenței mutației. Globulele care conțin Alpha1-AT pot fi demonstrate în ficat (Fig. 23.40), dar acest lucru nu este necesar pentru a pune diagnosticul. Ocazional, pacienții cu boală hepatică și reduceri minore ale concentrațiilor plasmatice de a1-AT au alte variante de a1-AT decât PiZZ, dar relația acestora cu boala hepatică este incertă.

Nu există un tratament specific; riscul de emfizem sever și cu debut precoce înseamnă că toți pacienții trebuie sfătuiți să renunțe la fumat.

sindromul Gilbert

Sindromul Gilbert este de departe cea mai frecventă tulburare moștenită a metabolismului bilirubinei (vezi Caseta 23.17, p. 937). Este o trăsătură autozomal dominantă cauzată de o mutație în regiunea promotoare a enzimei UDP-glucuronil transferază, care duce la o expresie redusă a enzimei. Acest lucru duce la scăderea conjugării bilirubinei, care se acumulează ca bilirubină neconjugată în sânge. Nivelurile de bilirubină neconjugată cresc în timpul postului, deoarece postul reduce nivelul de UDP-glucuronil transferază.

Prezentarea tipică este cu creșterea izolată a bilirubinei, de obicei, deși nu exclusiv, în contextul stresului fizic sau al bolii. Nu există stigmate ale bolii hepatice cronice în afară de icter. Excreția crescută a bilirubinei și, prin urmare, a stercobilinogenului duce la scaune de

culoare normală sau închisă la culoare, iar excreția crescută de urobilinogen determină urina să devină întunecată la starea în picioare pe măsură ce se formează urobilina. În prezența hemolizei sunt de obicei prezente paloare datorată anemiei și splenomegalie datorată activității reticulo-endoteliale excesive.

Investigatii

Bilirubina plasmatică este de obicei mai mică de 100 pmol/L (~6 mg/dL), iar LFT-urile sunt de altfel normale. Nu există bilirubinurie deoarece hiperbilirubinemia este predominant neconjugată. Histologia hepatică este normală și biopsia hepatică nu este recomandată pentru investigarea pacienților cu posibil sindrom Gilbert. Afecțiunea nu este asociată cu leziuni hepatice și, prin urmare, are un prognostic excelent, nu necesită tratament și este importantă din punct de vedere clinic doar pentru că poate fi confundată cu o boală hepatică mai gravă.

BOALA VASCULARĂ A FICATULUI

Din punct de vedere metabolic, ficatul este foarte activ și are cerințe mari de oxigen. Acest lucru îl expune riscului de leziuni ischemice în condiții de perfuzie afectată. Riscul este atenuat, însă, de perfuzia duală a ficatului (prin vena portă, precum și artera hepatică), prima reprezentând un sistem de perfuzie cu presiune scăzută care oferă protecție împotriva efectelor potențiale ale hipotensiunii arteriale. Fluxul unic prin vena hepatică și sistemul de perfuzie de joasă presiune al venei portă fac ficatul vulnerabil la ischemie trombotică venoasă în contextul sindromului Budd-Chiari și, respectiv, trombozei venei porte.

Boala arterială hepatică

Ischemie hepatică

Leziunea ischemică hepatică este relativ frecventă în timpul evenimentelor hipotensive sau hipoxice și este subdiagnosticată. Modelul caracteristic este unul de creștere a valorilor transaminazelor în zilele următoare unui astfel de eveniment (de exemplu, convulsii prelungite). Disfuncția sintetică a ficatului și encefalopatia sunt mai puțin frecvente, dar pot apărea. Insuficiența hepatică este foarte rară. Diagnosticul se bazează de obicei pe suspiciunea clinică și excluderea altor etiologii potențiale. Tratamentul are ca scop optimizarea perfuziei hepatice și a transportului de oxigen. Rezultatul este dictat de morbiditatea și mortalitatea asociate cu boala de bază, având în vedere că ischemia hepatică apare frecvent în contextul ischemiei altor organe la pacienții cu risc ridicat.

Boala arterială hepatică

Boala arterială hepatică este rară în afara cadrului transplantului hepatic și este dificil de diagnosticat. Poate provoca leziuni hepatice semnificative. Ocluzia arterei hepatice poate fi cauzată de leziuni accidentale în timpul intervenției chirurgicale biliare sau poate fi cauzată de embolii, neoplasme, poliarterită nodoasă, traumatisme contondente sau radiații. De

obicei provoacă dureri abdominale superioare severe, cu sau fără semne de șoc circulator. LFT arată transaminaze crescute (AST sau ALT de obicei > 1000 U/L), ca și în alte cauze de afectare hepatică acută. Pacienții supraviețuiesc, de obicei, dacă ficatul și alimentarea cu sânge portal sunt altfel normale.

Anevrismele arterei hepatice sunt extrahepatice în trei sferturi din cazuri și intrahepatice într-un sfert. Ateromul, vasculita, endocardita bacteriană și traumatismele chirurgicale sau de biopsie sunt cauzele principale. Acestea duc de obicei la sângerare în arborele biliar, peritoneu sau intestin și sunt cel mai bine diagnosticate prin angiografie. Tratamentul este radiologic sau chirurgical. Oricare dintre vasculite poate afecta artera hepatică, dar acest lucru cauzează rareori simptome.

Tromboza arterei hepatice este o complicație recunoscută a transplantului hepatic și apare de obicei la începutul perioadei post-transplant. Caracteristicile clinice sunt adesea legate de ductul biliar, mai degrabă decât de ischemia hepatică, din cauza rolului dominant al arterei hepatice în perfuzia ductului biliar extrahepatic. Manifestările pot include insuficiență anastomotică a căilor biliare cu scurgere de bilă sau dezvoltarea stricturilor tardive ale căilor biliare. Diagnosticul și intervenția inițială sunt radiologice în primă instanță, CPRE și stentarea biliară fiind principalele abordări ale tratamentului leziunilor căilor biliare.

Boala venoasă portală

Hipertensiunea portală

Vezi pagina 945.

Tromboza venă portă

Tromboza venoasă portală ca eveniment primar este rară, dar poate apărea în orice afecțiune care predispune la tromboză. De asemenea, poate complica boala inflamatorie sau neoplazică intra-abdominală și este o cauză recunoscută a hipertensiunii portale. Tromboza venoasă portală acută provoacă dureri abdominale și diaree și poate duce rareori la infarct intestinal, necesitând intervenție chirurgicală. În rest, tratamentul se bazează pe anticoagulare, deși nu există date randomizate privind eficacitatea. O trombofilie subiacentă trebuie exclusă. Tromboza subacută poate fi asimptomatică, dar poate duce ulterior la hipertensiune portală extrahepatică (p. 945). Ascita este neobișnuită în hipertensiunea portală non-cirotică, cu excepția cazului în care albumina este deosebit de scăzută.

Tromboza venă portă poate apărea ca eveniment secundar la pacienții cu ciroză și hipertensiune portală și este o cauză recunoscută de decompensare la pacienții cu ciroză stabilă anterior. La pacienții care prezintă o astfel de decompensare, permeabilitatea venei portă trebuie evaluată prin ecografie cu studii de flux Doppler.

Sindromul hepatopulmonar

Această afecțiune se caracterizează prin hipoxemie rezistentă (PaO_2 < 9,3 kPa sau 70 mm Hg), dilatație vasculară intrapulmonară la pacienții cu ciroză și hipertensiune portală. Caracteristicile clinice includ bătăi cu degetele, cianoză, nevi de păianjen și o reducere caracteristică a saturației arteriale de oxigen în picioare. Hipoxia se datorează șuntului intrapulmonar prin arteriovenos direct

comunicatii. Supraproducția de oxid nitric (NO) poate fi importantă în patogeneză. Sindromul hepatopulmonar poate fi tratat prin transplant hepatic dar, dacă este sever (PaO_2 < 6,7 kPa sau 50 mm Hg), este asociat cu un risc operator crescut.

Hipertensiune arterială portopulmonară

Această complicație neobișnuită a hipertensiunii portale este similară cu „hipertensiunea pulmonară primară" (p. 724). Este definită ca hipertensiune pulmonară cu rezistență vasculară pulmonară crescută și o presiune normală a arterei pulmonare la un pacient cu hipertensiune portală. Afecțiunea este cauzată de vasoconstricția și obliterarea sistemului arterial pulmonar și duce la dificultăți de respirație și oboseală.

Boala venoasă hepatică

Obstrucția fluxului sanguin venos hepatic poate apărea în venele hepatice centrale mici, venele hepatice mari, vena cavă inferioară sau inimă (vezi Fig. 23.19, p. 945). Caracteristicile clinice depind de cauza și de viteza cu care se dezvoltă obstrucția și pot imita multe alte forme de boală hepatică cronică, ducând uneori la diagnosticare întârziată. Hepatomegalia congestivă și ascita sunt, totuși, caracteristicile cele mai consistente. Posibilitatea obstrucției venoase hepatice trebuie întotdeauna luată în considerare la pacienții cu o prezentare hepatică atipică.

Sindromul Budd-Chiari

Această afecțiune neobișnuită este cauzată de tromboza venelor hepatice mai mari și uneori a venei cave inferioare. Mulți pacienți au tulburări hematologice, cum ar fi mielofibroză, policitemie proliferativă primară, hemoglobinurie paroxistică nocturnă sau deficit de antitrombină III, proteină C sau proteină S (cap. 24). Sarcina și utilizarea contraceptivelor orale, obstrucția datorată tumorilor (în special carcinoame hepatice, renale sau suprarenale), rețele venoase congenitale și ocazional stenoza venei cave inferioare sunt alte cauze principale. Cauza de bază nu poate fi găsită la aproximativ 50% dintre pacienți, deși acest procent este în scădere, deoarece instrumentele de diagnostic molecular (cum ar fi mutația JAK2 în mielofibroză) măresc capacitatea noastră de a diagnostica tulburările hematologice subiacente. Congestia hepatică care afectează zonele centrilobulare este urmată de fibroză centrilobulară și în cele din urmă apare ciroza la cei care supraviețuiesc suficient de mult.

Caracteristici clinice

Ocluzia venoasă acută determină dezvoltarea rapidă a durerii abdominale superioare, ascită marcată și ocazional insuficiență hepatică acută. Ocluzia mai graduală provoacă ascită grosieră și, adesea, disconfort abdominal superior. Hepatomegalia, frecvent cu sensibilitate la nivelul ficatului, este aproape întotdeauna prezentă. Edemul periferic apare numai atunci când există obstrucție a venei cave inferioare. Caracteristicile cirozei și hipertensiunii portale se dezvoltă la cei care supraviețuiesc evenimentului acut.

Investigatii

LFT variază considerabil, în funcție de prezentare, și pot prezenta caracteristicile hepatitei acute. Analiza lichidului ascitic arată o concentrație de proteine peste 25 g/L (exudat) în stadiile incipiente; cu toate acestea, aceasta cade adesea mai târziu în boală. Ecografia Doppler poate evidenția obliterarea venelor hepatice și flux inversat sau tromboză asociată în vena portă. CT poate arăta o mărire a lobului caudat, deoarece are adesea un sistem de drenaj venos separat care nu este implicat în boală. CT și RMN pot demonstra, de asemenea, ocluzia venelor hepatice și a venei cave inferioare. Biopsia hepatică demonstrează congestie centrilobulară cu fibroză, în funcție de durata bolii. Venografia este necesară doar dacă CT și RMN nu pot demonstra clar anatomia venoasă hepatică.

management

Cauzele predispozitive trebuie tratate pe cât posibil; în cazul în care se suspectează tromboză recentă, trebuie luată în considerare tromboliza cu streptokinază, urmată de heparină și anticoagulare orală. Ascita este tratată inițial medical, dar adesea cu un succes limitat. Stricturile venoase hepatice scurte pot fi tratate cu angioplastie. În cazul unei ocluzii mai extinse a venei hepatice, mulți pacienți pot fi gestionați cu succes prin inserarea unui TIPSS acoperit, urmat de anticoagulare. Șunturile chirurgicale, cum ar fi șunturile portacavale, sunt mai rar efectuate acum că TIPSS este disponibil. Ocazional, o pânză poate fi rezecata sau o stenoză a venei cave inferioare poate fi dilatată. Insuficiența hepatică progresivă este o indicație pentru transplantul de ficat și anticoagularea pe tot parcursul vieții.

Prognosticul fără transplant sau șuntare este nefavorabil, mai ales după o prezentare acută cu insuficiență hepatică. O supraviețuire de 3 ani de 50% este raportată la cei care supraviețuiesc evenimentului inițial. Supraviețuirea la 1 și 10 ani după transplantul de ficat este de 85% și, respectiv, 69%, iar aceasta se compară cu o supraviețuire la 5 și 10 ani de 87% și 37% după șuntarea chirurgicală.

Boala veno-ocluzivă

Boala veno-ocluzivă (VOD) este o afecțiune rară caracterizată prin ocluzia larg răspândită a venelor hepatice centrale mici. Alcaloizii de pirolizidină din plantele Senecio și Heliotropium folosite la prepararea ceaiurilor, precum și medicamentele citotoxice și iradierea hepatică, sunt toate cauze recunoscute. VOD se poate dezvolta la 10-20% dintre pacienți în urma transplantului de celule stem hematopoietice (de obicei în primele 20 de zile) și are o mortalitate de 90% în cazurile severe. Patogenia implică obliterarea și fibroza

venulelor hepatice terminale din cauza depunerii de celule roșii, macrofage încărcate cu hemosiderină și factori de coagulare. În acest context, se crede că VOD se referă la terapia de precondiționare cu iradiere și chimioterapie citotoxică. Caracteristicile clinice sunt similare cu cele ale sindromului Budd-Chiari (vezi mai sus). Investigațiile arată histologic dovezi de obstrucție a fluxului venos, dar, spre deosebire de Budd-Chiari, venele hepatice mari apar vizibile radiologic. Biopsia hepatică transjugulară (cu măsurători ale presiunii portale) poate pune diagnosticul. În mod tradițional, tratamentul a fost de susținere, dar defibrotida este promițătoare (medicamentul se leagă de celulele endoteliale vasculare, promovând fibrinoliza și suprimând coagularea).

Boala cardiacă

Leziunile hepatice, datorate în primul rând congestiei, se pot dezvolta în toate formele de insuficiență cardiacă dreaptă (p. 548);

Hiperplazia regenerativă nodulară a ficatului

Aceasta este cea mai frecventă cauză a hipertensiunii portale non-cirotice în țările dezvoltate; se caracterizează prin mici noduli hepatocitari în tot ficatul fără fibroză, care poate avea ca rezultat compresia sinusoidală. Se crede că se datorează leziunilor micilor arteriole hepatice și venulelor porte. Apare la persoanele în vârstă și este asociată cu multe afecțiuni, inclusiv boala țesutului conjunctiv, boli hematologice și medicamente imunosupresoare, cum ar fi azatioprina. Afecțiunea este de obicei asimptomatică, dar ocazional se prezintă cu hipertensiune portală sau cu o masă abdominală. Diagnosticul se pune prin biopsie hepatică, care, spre deosebire de ciroză, arată formarea de noduli în absența septurilor fibroase. Funcția hepatică este bună și prognosticul este foarte favorabil. Managementul se bazează pe tratamentul hipertensiunii portale.

SARCINA SI FICATUL

Inter-relația dintre boala hepatică și sarcină poate fi una complexă și o sursă de anxietate reală atât pentru pacient, cât și pentru clinicieni. Trei posibilități trebuie avute în vedere atunci când vă confruntați cu o femeie însărcinată cu o anomalie hepatică:

că aceasta reprezintă o agravare a bolii hepatice sau biliare cronice preexistente (deși sarcina poate fi prima dată când biochimia ficatului unei femei a fost testată, deci este posibil să nu fi fost diagnosticată anterior)

că aceasta reprezintă o primă prezentare autentică a bolii hepatice care nu este legată intrinsec de sarcină

că aceasta reprezintă un proces autentic de leziune hepatică asociată sarcinii.

Este esențial să obțineți informații referitoare la factorii de risc ale bolii hepatice și la starea ficatului înainte de sarcină pentru a stabili dacă a existat vreo anomalie înainte de sarcină.

În general, cu cât se prezintă mai devreme în sarcină anomalia hepatică, cu atât este mai probabil să reprezinte fie o boală hepatică preexistentă, fie o boală hepatică acută care nu este legată de sarcină. În egală măsură, cel mai bun rezultat atât pentru mamă, cât și pentru copil rezultă din optimizarea stării fizice a mamei, iar în situațiile de deteriorare a funcției hepatice (care poate fi abruptă la sfârșitul sarcinii) ar trebui să se ia întotdeauna în considerare nașterea timpurie dacă fătul este viabil. Managementul comun între hepatologi și obstetricieni este esențial.

Boală hepatică intercurrentă și preexistentă

Hepatita acută A poate apărea în timpul sarcinii, dar nu are efect asupra fătului. Hepatita cronică B necesită

Sarcina și identificarea ficatului în sarcină din cauza implicațiilor pe termen lung asupra sănătății mamei și a eficacității vaccinării perinatale (cu sau fără terapie antiviral maternă înainte de naștere) în reducerea dobândirii neonatale a hepatitei cronice B. Transmiterea maternă a hepatitei C are loc în 1% din cazuri și nu există dovezi convingătoare că acest mod de naștere afectează. Se raportează că hepatita E progresează spre insuficiență hepatică acută mult mai frecvent în timpul sarcinii, cu o mortalitate maternă de 20%. Sarcina poate fi asociată fie cu agravarea, fie cu ameliorarea hepatitei autoimune, deși ameliorarea în timpul sarcinii și rebound postpartum este modelul cel mai frecvent observat. Complicațiile hipertensiunii portale pot fi o problemă specială în al doilea și al treilea trimestru.

Calculii biliari (p. 981) sunt mai frecvente în timpul sarcinii și se pot prezenta cu colecistită sau obstrucție biliară. Diagnosticul poate fi pus de obicei cu ultrasunete. În obstrucția biliară din cauza calculilor biliari, CPRE terapeutică poate fi efectuată în siguranță, dar protecția cu plumb pentru făt este esențială și screening-ul cu raze X trebuie menținut la minimum.

Boala hepatică asociată sarcinii

Următoarele afecțiuni apar numai în timpul sarcinii, pot recidiva în sarcinile ulterioare și se pot rezolva după nașterea copilului. Cauzele LFT anormale în timpul sarcinii, care includ boala hepatică asociată sarcinii, sunt prezentate în Caseta 23.68.

Colestaza acută a sarcinii

Aceasta reprezintă 20% din cazurile de icter în sarcină; apare de obicei în al treilea trimestru de sarcină, dar poate apărea mai devreme. Poate fi asociată cu întârzierea creșterii intrauterine și cu nașterea prematură, dar este cea mai mare parte

Teste anormale ale funcției hepatice în timpul sarcinii

• Teste ale funcției hepatice: nivelurile de ALT și albumina scad în mod normal

• Boală hepatică preexistentă: sarcina este mai puțin frecventă în ciroză deoarece ciroza provoacă infertilitate relativă. Varicele și azatioprina pentru bolile hepatice autoimune trebuie continuate în timpul sarcinii. Boala hepatică autoimună poate

• Boală hepatică neînrudită: hepatita virală și indusă de medicamente trebuie exclusă în prezența unei ALT crescute. Imunoglobulina/vaccinarea fatului la nastere previne transmiterea hepatitei B la fat daca mama este infectata. Calculii biliari sunt mai frecvente în sarcină și postpartum și sunt o cauză a nivelului crescut de ALP. Imagistica biliară cu ultrasunete și MRCP este sigură. ERCP de eliminat

• Boli hepatice legate de sarcină: apar predominant în al treilea trimestru și se rezolvă postpartum. Mortalitatea și morbiditatea maternă și fetală sunt prevenite prin nașterea timpurie.

asociat în mod caracteristic cu moartea fetală intrauterină dacă sarcina depășește 36 de săptămâni de gestație. Condiția se prezintă în mod caracteristic cu mâncărime și LFT colestatice. O bilirubină normală și LFT hepatitic nu exclud totuși diagnosticul. Sărurile biliare sunt crescute în ser și aceasta reprezintă un test clinic util. Livrarea duce la rezoluție și ar trebui luată în considerare începând cu 36 de săptămâni. Sarcina nu trebuie lăsată să continue după termen din cauza unei creșteri abrupte a riscului de deces intrauterin. UDCA (15 mg/kg pe zi) controlează eficient mâncărimea și probabil previne nașterea prematură. Problema majoră cu UDCA în colestaza acută a sarcinii este timpul relativ lung necesar pentru a atinge niveluri eficiente în bazinul biliar, ceea ce îl face de o utilizare redusă la pacientele care se prezintă în stadiile finale ale sarcinii. Colestaza reapare în 60% din sarcinile viitoare și oportunitățile disponibile pentru screening pe baza riscului anterior fac UDCA o terapie mult mai viabilă în acest cadru.

Ficat gras acut al sarcinii

Acest lucru este mai frecvent la sarcinile gemelare și la prima sarcină și poate apărea mai frecvent atunci când fătul este de sex masculin. Apare la 1 din 14 000 de sarcini în SUA. Prezintă de obicei între 31 și 38 de săptămâni de sarcină cu vărsături și dureri abdominale urmate de icter. În cazuri severe, aceasta poate fi urmată de acidoză lactică, coagulopatie, encefalopatie și insuficiență renală. Poate apărea și hipoglicemie. Caracteristicile sunt caracteristice unui defect de beta-oxidare a acizilor grași din mitocondrii care duce la formarea de mici picături de grăsime în celulele hepatice (cunoscut sub numele de ficat gras microvezicular). Unele femei sunt heterozigote pentru mutații cu pierdere a funcției ale genei 3-hidroxiacil-CoA dehidrogenazei cu lanț lung (LCHAD). Alte cauze ale steatozei microveziculare care au o prezentare clinică similară în afara sarcinii sunt prezentate în Caseta 23.69. Diferențierea de toxemia a sarcinii (care este mai frecventă) poate fi realizată prin constatarea unor niveluri ridicate de acid uric seric și absența hemolizei. Poate să apară suprapunerea între ficatul gras acut al sarcinii, HELLP (vezi mai jos) și toxemia

sarcinii. Diagnosticul precoce, îngrijirea de specialitate și nașterea fătului au dus la o scădere a mortalității materne și perinatale la 1% și, respectiv, 7%.

| 23.69 Citopatii mitocondriale hepatice

Ficat gras acut al sarcinii

Medicamente: valproat de sodiu, tetracicline

Sindromul Reye (toxicitatea aspirinei în copilărie)

Toxine: Bacillus cereuscases. Testele de sânge pot arăta un nivel scăzut al hemoglobinei, cu celule roșii fragmentate, transaminaze serice semnificativ crescute și D-dimeri crescuti. Afecțiunea poate fi complicată de infarct hepatic și ruptură. Complicațiile materne includ, de asemenea, coagularea intravasculară diseminată și abrupția placentară. Mortalitatea maternă este de 1%, iar mortalitatea perinatală poate fi de până la 30%. Nașterea duce, de obicei, la rezolvarea promptă, iar boala reapare în mai puțin de 5% din sarcinile ulterioare.

TRANSPLANT DE FICAT

Rezultatul după transplantul de ficat s-a îmbunătățit semnificativ în ultimul deceniu, astfel încât transplantul electiv la persoanele cu risc scăzut are acum o rată de supraviețuire la un an de peste 90% și este un tratament eficient pentru boala hepatică în stadiu terminal. Numărul de proceduri este limitat de disponibilitatea donatorilor cadaveri și, în multe părți ale lumii, acest lucru a dus la programe de transplant de donatori vii. În ciuda acestui fapt, 10% dintre cei listați pentru transplant de ficat vor muri în așteptarea unui donator de ficat. Principalele complicații ale transplantului hepatic se referă la respingere, complicații ale imunosupresiei pe termen lung și reapariția bolii în grefa hepatică.

Indicatii si contraindicatii

În prezent, aproximativ 9500 de transplanturi de ficat sunt efectuate anual în Europa și SUA. Aproximativ 10% sunt efectuate pentru insuficienta hepatica acuta, 6% pentru boli metabolice, 71% pentru ciroza si 11% pentru carcinomul hepatocelular. Majoritatea pacienților au sub 60 de ani și doar 10% au vârsta cuprinsă între 60 și 70 de ani. Indicațiile pentru evaluarea transplantului electiv sunt enumerate în Caseta 23.70. In America de Nord cea mai frecventa indicatie este ciroza hepatita C, aproximativ 10-20% din transplanturi fiind pentru ciroza alcoolica (Fig. 23.41). Pacienții cu boală hepatică alcoolică trebuie să demonstreze o capacitate de abstinență.

Principalele contraindicații ale transplantului sunt sepsisul, malignitatea extrahepatică, abuzul de alcool activ sau alte substanțe și disfuncția cardiorespiratorie marcată.

Pacienții sunt potriviți pentru grupa sanguină ABO și dimensiune, dar nu necesită potrivirea HLA cu donatorii, deoarece

Indicații pentru evaluarea transplantului hepatic pentru ciroză

Complicații

Toxemia de sarcina si HELLP

Sindromul HELLP (hemoliză, enzime hepatice crescute și trombocite scăzute) este o variantă a pre-eclampsiei care tinde să afecteze femeile multipare. Se prezintă de obicei la 27-36 de săptămâni de sarcină cu hipertensiune arterială, proteinurie și retenție de lichide, deși, ca și în cazul tuturor bolilor hepatice ale sarcinii, prezentarea poate fi foarte variabilă și toate diagnosticele potențiale trebuie luate în considerare la toate pacientele. Icterul apare doar la 5% din

Primul episod de peritonită bacteriană

Ascita rezistenta la diuretice

Hemoragie variceală recurentă

Carcinom hepatocelular < 5 cm

Encefalopatie hepatică persistentă

Funcție proastă a ficatului

Bilirubină > 100 gmol/L (5,8 mg/dL) în ciroza biliară primară

Scorul MELD > 12

Child-Pugh clasa C

Hepatita C □ Colangita sclerozantă primară

Alcoolul ■ Boală hepatică autoimună

Hepatita B □ Criptogenă

Ciroză biliară primară □ Altele

Fig. 23.41 Indicații pentru transplantul de ficat în Marea Britanie între 2001 și 2005.

ficatul este un organ relativ imunitar privilegiat în comparație cu inima sau rinichiul.

În multe părți ale lumii, scorul MELD (vezi Caseta 23.32, p. 944) este utilizat pentru a identifica și prioritiza pacienții pentru transplant. În Marea Britanie, un scor similar care încorporează, de asemenea, sodiu seric, Scorul Regatului Unit EndStage Liver Disease (UKELD), este utilizat pentru a ghida selecția destinatarilor. Pentru a fi listați pentru transplant electiv (non-super-urgent) în Marea Britanie, pacienții trebuie să aibă o supraviețuire estimată după transplant de peste 50% la 5 ani și să se încadreze în una dintre cele trei categorii:

Categoria 1: mortalitate estimată la un an fără transplant de mai mult de 9% (echivalent cu un scor UKELD de peste 49 de puncte)

Categoria 2: CHC diagnosticat radiologic prin două modalități concordante; pe baza CT, o singură leziune cu diametrul maxim mai mic de 5 cm sau mai puțin de trei leziuni fiecare cu diametrul mai mic de 3 cm fără invazie macrovasculară sau metastaze.

Categoria 3: „sindroame variante”, inclusiv ascită rezistentă la diuretice, sindrom hepatopulmonar, encefalopatie hepatică cronică, prurit intratabil, amiloidoză familială, hiperlipidemie primară, boală hepatică polichistică și colangită recurentă.

Lista super-urgentă este rezervată pacienților cu insuficiență hepatică acută conform unor criterii specifice.

Două tipuri de transplant sunt din ce în ce mai utilizate din cauza insuficienței donatorilor cadaveri:

Transplant hepatic split. Un ficat donator cadaveric poate fi împărțit în două, cu lobul drept mai mare utilizat la un adult și lobul stâng mai mic utilizat la un copil. Această practică a dus la o creștere a procedurilor în ciuda lipsei de organe donatoare.

Transplant de donator viu. Aceasta se realizează în mod normal utilizând segmentul lateral stâng sau lobul drept. Mortalitatea donatorului este semnificativă la 0,5-1%. Evaluarea preoperatorie include examinarea dimensiunii ficatului donatorului și a stării psihologice.

Complicații

Complicații precoce

Grefa primară nefuncțională

Aceasta este o stare de disfuncție hepatocelulară care apare ca o consecință a parezei hepatice care rezultă din ischemie după îndepărtarea de la donator și înainte de reperfuzie la primitor. Factorii care cresc probabilitatea de nonfuncție primară includ creșterea vârstei donatorului, gradul de steatoză hepatică și durata ischemiei. Tratamentul este de susținere până la recuperarea funcției. Ocazional, recuperarea nu se vede și este necesar retransplantul.

Complicații tehnice

Acestea includ tromboza arterei hepatice, care poate necesita re-transplant. Pot apărea și stricturi biliare anastomotice; acestea pot răspunde la dilatarea balonului endoscopic și stentarea sau necesită reconstrucție chirurgicală. Tromboza venă portă este rară.

Respingere

Este necesară o imunosupresie mai mică după transplantul de ficat decât în cazul grefei de rinichi sau inimă/plămân. Imunosupresia inițială este de obicei cu tacrolimus sau ciclosporină, prednisolon și azatioprină sau micofenolat. Unii pacienți pot fi menținuți în cele din urmă cu un singur agent. Respingerea acută celulară apare la 6080% dintre pacienți, de obicei la 5-10 zile după transplant și de obicei în primele 6 săptămâni, dar poate apărea în orice moment. Acesta răspunde în mod normal la 3 zile de metilprednisolon intravenos cu doze mari.

Infecții

Infecțiile bacteriene, cum ar fi pneumonia și infecțiile rănilor, pot apărea în primele câteva săptămâni după transplant. Citomegalovirusul (infecție primară sau reactivare) este o infecție frecventă în cele 3 luni după transplant și poate provoca hepatită. Pacienții care nu au avut niciodată infecție cu citomegalovirus, dar care primesc un ficat de la un donator care a fost expus sunt cei mai expuși riscului de infecție și, de obicei, li se administrează tratament antiviral profilactic, cum ar fi valganciclovir. Poate să apară reactivarea virusului herpes simplex sau, rar, infecția primară. Se administrează profilaxia primitorilor care au fost expuși anterior la tuberculoză în primele 6 luni după transplant pentru a preveni reactivarea.

Complicații tardive

Acestea includ reapariția bolii inițiale în grefă și complicații datorate terapiei imunosupresoare, cum ar fi insuficiența renală cauzată de ciclosporină. Sindromul metabolic este frecvent, fiind descris la aproximativ 50% dintre primitorii de transplant în decurs de 6 luni în SUA. Respingerea vasculară cronică este rară, aparând doar în 5% din cazuri.

Prognoză

Rezultatul după transplant pentru insuficiența hepatică acută este mai rău decât pentru boala hepatică cronică deoarece

Boala hepatică la bătrânețe

Boala alcoolică hepatică: 10% din cazuri se prezintă peste vârsta de 70 de ani, când boala este mai probabil să fie severă și are un prognostic mai prost.

Hepatita A: provoacă boli mai severe și are un curs mai prelungit.

Ciroza biliară primară: o treime din cazuri au trecut

peste 60 de ani.

Carcinom hepatocelular: aproximativ 50% din cazuri sunt prezente peste 65 de ani în Marea Britanie.

Chirurgie: persoanele în vârstă au mai puține șanse de a supraviețui intervenției chirurgicale hepatice (inclusiv transplantului), deoarece comorbiditatea este mai răspândită.

majoritatea pacienților au insuficiență multi-organă în momentul transplantului. Supraviețuirea la un an este de 65% și scade doar puțin la 59% la 5 ani. Supraviețuirea la 1 an pentru pacienții cu ciroză este de peste 90%, scăzând la 70-75% la 5 ani.

BOLI COLESTATICĂ ȘI BILIARĂ

Conceptele de boală biliară și colestatică și distincțiile importante dintre ele pot fi o sursă de confuzie. „Colestaza” se referă la o anomalie biochimică (de obicei creșterea ALP și, dacă procesul este semnificativ, creșterea nivelului seric al acidului biliar și al bilirubinei) care rezultă dintr-o anomalie a fluxului biliar. Cauza poate varia de la disfuncția moștenită sau dobândită a moleculelor transportoare responsabile de producerea bilei canaliculare până la obstrucția fizică a căii biliare extrahepatice. „Boala biliară” se referă la patologia la orice nivel, de la micile căi biliare intrahepatice până la sfincterul lui Oddi. Deși există o suprapunere foarte semnificativă între boala colestatică și cea biliară, există scenarii în care colestaza poate exista fără boală biliară (boala transportorului sau colestază pură indusă de medicamente) și în care boala biliară poate exista fără colestază (când boala căii biliare nu are impact asupra fluxului biliar). Aceste anomalii trebuie întotdeauna avute în vedere, iar colestaza și bolile biliare trebuie întotdeauna distinse în mod eficient.

Colestază chimică

Colestaza pură poate apărea ca o afecțiune moștenită (vezi p. 972), ca o consecință a reacțiilor medicamentoase colestatice (p. 971) sau ca colestază acută a sarcinii (p. 977). O colestază biochimică dobândită mai frecventă, dar mai puțin recunoscută, apare în sepsis („cholangita lente”). Acest fenomen biochimic este una dintre cauzele anomaliei LFT în sepsis, nu necesită tratament specific și are o semnificație prognostică conferită de procesul septic subiacent.

S-a demonstrat că mutațiile în proteinele transportoare biliare de pe membrana canaliculară a hepatocitelor (colestaza intrahepatică familială 1, FIC1), ilustrate în Figura 23.7 (p. 927), provoacă o boală biliară intrahepatică moștenită în copilărie, caracterizată prin niveluri crescute de ALP și progresie către o cirroză biliară. De asemenea, devine din ce în ce mai clar că aceste proteine contribuie la boala biliară intrahepatică la vârsta adultă.

Colestază intrahepatică recurentă benignă

Aceasta afectiune rara se prezinta de obicei in adolescenta si se caracterizeaza prin episoade recurente de colestaza, cu durata de 1-6 luni. Acum se știe că este mediată de mutații ale genei ATP8B1, care se află pe cromozomul 18 și codifică FIC1.

Episoadele încep cu prurit, în timp ce icterul nedureros se dezvoltă mai târziu. LFT-urile arată un model colestatic. Biopsia hepatică arată colestază în timpul unui episod, dar este normală între episoade. Tratamentul este necesar pentru ameliorarea simptomelor colestazei, cum ar fi pruritul, iar prognosticul pe termen lung este bun.

Boala biliară intrahepatică

Boală inflamatorie și imunitară

Micile căi biliare intrahepatice par a fi în mod specific vulnerabile la leziuni imune, iar leziunea ductopenică („sindromul căii biliare dispărute") poate fi o caracteristică a unui număr de afecțiuni cronice, inclusiv boala grefă contra gazdă (GVHD), sarcoidoza și, în cazul transplantului hepatic, respingerea ductopenică. Leziunea intrahepatică a căilor biliare mici apare cel mai frecvent în CBP, o boală colestatică autoimună, și mai puțin frecvent în PSC (Caseta 23.72).

boala lui Caroli

Acest lucru este foarte rar și se caracterizează prin dilatații saculare segmentare ale arborelui biliar intrahepatic. The

23.72 Comparație între ciroza biliară primară și colangita sclerozantă primară

ficatul întreg este de obicei afectat, iar dilatația biliară extrahepatică apare la aproximativ un sfert dintre pacienți. Crizele recurente de colangită (vezi Caseta 23.18, p. 937) pot provoca abcese hepatice. Complicațiile includ calculi biliari și colangiocarcinom. Antibioticele sunt necesare pentru episoadele de colangită. Ocazional, boala localizată poate fi tratată prin rezecție hepatică segmentară, iar transplantul hepatic poate fi uneori necesar.

Fibroza hepatică congenitală

Aceasta se caracterizează prin benzi largi de țesut fibros care leagă tracturile porte din ficat, anomalii ale căilor biliare interlobulare și, uneori, lipsa venulelor porte. Tubulii renali pot prezenta dilatare chistica (rinichi medular buretat, p. 506) si eventual se pot dezvolta chisturi renale. Condiția poate fi moștenită ca o trăsătură autosomal recesivă. Afectarea ficatului determină hipertensiune portală cu splenomegalie și sângerări din varicele esofagiene care se prezintă de obicei în adolescență sau la începutul vieții adulte. Prognosticul este bun deoarece funcția hepatică este păstrată. Tratamentul poate fi necesar

pentru sângerare variceală și ocazional colangită. Pacienții se pot prezenta în timpul copilăriei cu insuficiență renală dacă rinichii sunt grav afectați.

Fibroza chistica

Fibroza chistică (p. 680) este asociată cu o ciroză biliară la aproximativ 5% dintre indivizi. Splenomegalia și o ALP crescută sunt caracteristice. Complicațiile nu apar în mod normal până la sfârșitul adolescenței sau la vârsta adultă timpurie, când pot apărea sângerări din cauza hemoragiei variceale. UDCA îmbunătățește testele de sânge hepatice, dar nu se știe dacă medicamentul poate preveni progresia bolii hepatice. Deficiența vitaminelor liposolubile (A, D, E și K) poate necesita tratare, având în vedere atât bolile biliare, cât și cele pancreatice.

Boala biliară extrahepatică

Bolile arborelui biliar extrahepatic prezintă de obicei caracteristicile clinice ale fluxului biliar afectat (icter obstructiv și malabsorbție a grăsimilor). Boala obstructivă este frecvent o consecință a stricturing-ului după trecerea calculilor biliari și a infecției și inflamației asociate sau a intervenției post-chirurgicale. PSC implică frecvent arborele biliar extrahepatic, iar diferența sa, boala IgG4, este o cauză importantă și potențial tratabilă a bolii (p. 966). Bolile maligne (colangio-carcinomul sau carcinomul capului pancreasului trebuie luate în considerare la toți pacienții cu obstrucție biliară extrahepatică.

Chisturi coledocale

Acest termen se aplică chistului oriunde în arborele biliar (Fig. 23.42). Marea majoritate provoacă dilatarea difuză a căii biliare comune (tip I), dar altele iau forma diverticulilor biliari (tipul II), dilatarea căii biliare intraduodenale (tipul III) și chisturi biliare multiple (tipul IV). Ultimul tip se contopește cu boala Caroli (vezi mai sus). La nou-născut, pot prezenta icter sau peritonită biliară. La adult pot apărea icter recurent, dureri abdominale și colangită.

Boala colestatică și biliară c

Tip I Tip II Tip III Tip IV (87%) (7%) (3%) (3%)

Fig. 23.42 Clasificarea și frecvența chisturilor coledocale.

Din Shearman și Finlayson 1989 - vezi p. 988.

Se pot dezvolta abces hepatic și ciroză biliară și există o incidență crescută a colangiocarcinomului. Excizia chistului cu hepatico-jejunostomie este tratamentul de elecție.

Ciroza biliara secundara

Ciroza biliară secundară se dezvoltă după obstrucția biliară prelungită a canalelor mari din cauza calculilor biliari, stricturilor benigne ale căilor biliare sau colangită sclerozantă (vezi

mai jos). Carcinoamele cauzează rareori ciroză biliară secundară, deoarece puțini pacienți supraviețuiesc suficient de mult. Caracteristicile clinice sunt cele ale colestazei cronice cu episoade de colangită ascendentă sau chiar abces hepatic (p. 956). Ciroza, ascita și hipertensiunea portală sunt caracteristici tardive. Ameliorarea obstrucției biliare poate necesita intervenție endoscopică sau chirurgicală. Colangita necesită tratament cu antibiotice, care pot fi administrate continuu dacă atacurile reapar frecvent.

Calculii biliari

Formarea calculilor biliari este cea mai frecventă tulburare a arborelui biliar și este neobișnuit ca vezica biliară să fie bolnavă în absența calculilor biliari. În țările dezvoltate, calculii biliari apar la 7% dintre bărbați și 15% dintre femei cu vârsta cuprinsă între 18-65 de ani, cu o prevalență globală de 11%. La persoanele sub 40 de ani există o preponderență feminină de 3: 1, în timp ce la vârstnici raportul de sex este aproximativ egal. În țările dezvoltate, incidența calculilor biliari simptomatici pare să crească și apar la o vârstă mai fragedă. Litiaza biliară este mai puțin frecventă în India, Orientul Îndepărtat și Africa. Au existat multe dezbateri cu privire la rolul dietei în boala litiază biliară de colesterol; a fost implicată o creștere a colesterolului alimentar, a grăsimilor, a caloriilor totale și a carbohidraților rafinați sau a lipsei de fibre alimentare. În prezent, cele mai bune date susțin o asociere între zahărul simplu rafinat din dietă și calculii biliari.

Fiziopatologia

Calculii biliari sunt clasificați în mod convenabil în colesterol sau pietre pigmentare, deși majoritatea sunt de compoziție mixtă. Pietrele de colesterol sunt cele mai frecvente în țările dezvoltate, în timp ce pietrele pigmentare sunt mai frecvente în țările în curs de dezvoltare. Calculii biliari conțin cantități variate de săruri de calciu, inclusiv bilirubinat de calciu, carbonat, fosfat și palmitat, care

T Secretia de colesterol

Bătrânețe • Obezitate

Genul feminin • Scădere rapidă în greutate

Sarcina

Golirea vezicii biliare afectate

Sarcina • Nutriție parenterală totală

Staza vezicii biliare • Leziune a măduvei spinării

post

T Secretia de sare biliara

Sarcina

23.74 Compoziția și factorii de risc pentru pietrele pigmentare

Sinteza defectuoasă a sărurilor biliare

Pierderea excesivă a sărurilor biliare intestinale

• Feedback de sare biliară suprasensibilă

Secreție excesivă de colesterol

Funcția anormală a vezicii biliare

sunt radio-opace. Formarea calculilor biliari este multifactorială, iar factorii implicați sunt legați de tipul de calcul biliar (Casele 23.73 și 23.74).

Litiază biliară de colesterol

Colesterolul este menținut în soluție în bilă prin asocierea sa cu acizii biliari și fosfolipidele sub formă de micele și vezicule. Lipoproteinele biliare pot avea, de asemenea, un rol în solubilizarea colesterolului. În bolile biliare, ficatul produce bilă care conține un exces de colesterol, deoarece există fie o deficiență relativă a sărurilor biliare, fie un exces relativ de colesterol (bilă „litogenă"). Tulburările cu potențialul de a induce bilă litogenă sunt prezentate în Caseta 23.75. Factorii care inițiază cristalizarea colesterolului în bila litogenă (factori de nucleare) sunt, de asemenea, importanți în determinarea ratei cu care se formează cristalele din bilă saturată. Au fost descriși factori care favorizează nuclearea (mucus, calciu, acizi grași, alte proteine) și factori antinucleanți (apolipoproteine).

Pietre pigmentare

Pietrele de pigment maro sfărâmicioase sunt aproape întotdeauna consecința infecției biliare bacteriene sau parazitare. Sunt comune în Orientul Îndepărtat, unde infecția permite Ș-glucuronidazei bacteriene să hidrolizeze bilirubina conjugată în forma sa liberă, care apoi precipită sub formă de bilirubinat de calciu. Mecanismul formării calculilor biliari de pigment negru în țările dezvoltate nu este explicat în mod satisfăcător. Hemoliza este importantă, deoarece aceste pietre apar în boala hemolitică cronică.

Nămolul biliar

Aceasta descrie bila gelatinoasă care conține numeroase microsferoliți de granule de bilirubinat de calciu și cristale de colesterol, precum și glicoproteine; este un precursor important al formării de calculi biliari la majoritatea pacienților. Nămolul biliar se formează frecvent în condiții normale, dar apoi fie se dizolvă, fie este curățat de vezica biliară; doar la aproximativ 15% dintre pacienți persistă să formeze pietre de colesterol. Postul, alimentația parenterală și sarcina sunt, de asemenea, asociate cu formarea de nămol.

Caracteristici clinice

Doar 10% dintre persoanele cu calculi biliari dezvoltă dovezi clinice ale bolii litiază. Pietrele simptomatice din vezica biliară (caseta 23.76) se manifestă fie ca durere biliară („colici biliare"), fie ca colecistită (vezi mai jos). Dacă un calcul biliar este afectat acut în canalul cistic, pacientul va experimenta durere. Termenul „colică biliară" este o denumire greșită, deoarece durerea nu crește ritmic și nu scade în intensitate ca și alte forme de colică. De obicei, durerea apare brusc și persistă aproximativ 2 ore; dacă continuă mai mult de 6 ore, poate fi prezentă o complicație precum colecistita sau pancreatita. Durerea este de obicei resimțită în epigastru (70% dintre pacienți) sau cadranul superior drept (20%) și iradiază în regiunea interscapulară sau vârful scapulei drepte, dar alte locuri includ cadranul superior stâng și pieptul inferior. Durerea poate imita boala intratoracică, esofagita, infarctul miocardic sau anevrismul disectiv.

Combinațiile de intoleranță la alimente grase, dispepsie și flatulență care nu pot fi atribuite altor cauze au fost denumite „dispepsie litiază biliară". Aceste simptome nu sunt acum recunoscute ca fiind cauzate de

23.76 Caracteristici clinice și complicații ale calculilor biliari

Se poate dezvolta un mucocel dacă există o distensie lentă a vezicii biliare din secreția continuă de mucus; dacă acest material se infectează, apare un empiem. Calciul poate fi secretat în lumenul vezicii biliare hidropice, provocând bilă „calcaroasă", iar dacă sărurile de calciu sunt precipitate în peretele vezicii biliare, rezultă aspectul radiologic al vezicii biliare „de porțelan".

Calculii biliari din vezica biliară (colecistolitiază) migrează către canalul biliar comun (coledocolitiază, p. 984) la aproximativ 15% dintre pacienți și provoacă colici biliare. Rareori, se dezvoltă fistule între vezica biliară și duoden, colon sau stomac. Dacă se întâmplă acest lucru, aerul va fi văzut în arborele biliar la radiografiile abdominale simple. Dacă o piatră mai mare de 2,5 cm în diametru a migrat în intestin, poate afecta fie la nivelul ileonului terminal, fie ocazional în duodenul sau colonul sigmoid. Obstrucția intestinală rezultată poate fi urmată de „ileus biliar". Calculii biliari impactați în canalul cistic pot determina stricturarea ductului hepatic comun și tabloul clinic al bolilor biliare extrahepatice (cu diferența sa importantă de strictura malignă a căilor biliare). Cea mai

frecventă cauză a icterului datorat calculilor biliari este o piatră care trece de la canalul cistic în canalul biliar comun (coledocolitiază), care poate duce și la colangită sau pancreatită acută. De obicei, pietrele foarte mici precipită pancreatita acută, din cauza (se crede) edemului la ampul pe măsură ce piatra trece în duoden (nu se observă nicio piatră în canalul biliar în 80% din cazurile de pancreatită presupusă a calculilor biliari, sugerând trecerea pietrelor). Pierderea anterioară a calculilor este, de asemenea, cauza probabilă a majorității cazurilor de fibroză papilară benignă, care este cel mai frecvent întâlnită la pacienții cu boală biliară anterioară sau prezentă (se poate prezenta cu icter, LFT obstructive cu dilatare biliară, dureri post-colecistectomie sau pancreatită acută).

Cancerul vezicii biliare este mai puțin frecvent (p. 985), dar în peste 95% din cazuri este asociat cu calculi biliari. Diagnosticul este de obicei pus ca o constatare histologică incidentală după colecistectomie pentru boala de calcul biliar.

Investigatii

Ecografia este investigația de elecție pentru diagnosticarea calculilor biliari. Majoritatea calculilor sunt diagnosticați prin ecografie transabdominală, care are o sensibilitate mai mare de 92% și o specificitate de 99% pentru calculii vezicii biliare (vezi Fig. 23.8, p. 930). CT (Fig. 23.43) și MRCP sunt modalități excelente de depistare a complicațiilor litiazei biliare (pietra distală a căii biliare sau empiem vezicii biliare), dar sunt inferioare ecografiei în definirea prezenței lor în vezica biliară. Când apar atacuri recurente de pancreatită acută, altfel inexplicabilă, aceasta poate rezulta din „microlitiază" în vezica biliară sau în canalul biliar comun, iar acest lucru este cel mai bine evaluat prin ecografie endoscopică (EUS).

management

Litiaza biliară asimptomatică găsită întâmplător nu ar trebui tratată, deoarece majoritatea nu vor provoca niciodată simptome. Calculii biliari simptomatici sunt cel mai bine tratați chirurgical prin colecistectomie laparoscopică, severitatea simptomelor fiind echilibrată cu riscul chirurgical individual al pacientului pentru a decide dacă intervenția chirurgicală este justificată.

Fig. 23.43 CT care arată calculi biliari în vezica biliară (săgeată).

Pietre la vezica biliară

Colecistectomie: deschisă sau laparoscopică

Acizi biliari orali: chenodeoxicolici sau ursodeoxicolici (rata scazuta de dizolvare a calculilor)

Pietre ale căilor biliare

Litotripsie (undă de șoc endoscopică sau extracorporală, ESWL)

Sfincterotomie endoscopică și traul cu balon

Explorarea chirurgicală a căilor biliare

Diferite tehnici pot fi utilizate pentru a trata pietrele din canalele biliare comune (Caseta 23.77).

Colecistita

Colecistita acuta

Fiziopatologia

Colecistita acută este aproape întotdeauna asociată cu obstrucția gâtului vezicii biliare sau a canalului cistic de către un calcul biliar. Ocazional, obstrucția poate fi cauzată de mucus, viermi paraziți sau o tumoră biliară sau poate urma stentarea endoscopică a căilor biliare. Patogenia este neclară, dar inflamația inițială este posibil indusă chimic. Acest lucru duce la deteriorarea mucoasei vezicii biliare, care eliberează fosfolipaza, transformând lecitina biliară în lisolecitină, o toxină recunoscută a mucoasei. În momentul intervenției chirurgicale, aproximativ 50% din culturile conținutului vezicii biliare sunt sterile. Infecția apare în cele din urmă, iar la pacienții vârstnici sau cei cu diabet zaharat o infecție severă cu organisme care formează gaze poate provoca colecistită emfizematosă. Colecistita acalculoasă poate apărea în cadrul terapiei intensive și în asociere cu nutriția parenterală, drepanocitoarea și diabetul zaharat.

Caracteristici clinice

Caracteristica cardinală este durerea în cadranul superior drept dar și în epigastru, vârful umărului drept sau regiunea interscapulară. Diferențierea dintre colica biliară (p. 982) și colecistita acută poate fi dificilă;

caracteristicile care sugerează colecistita includ durere severă și prelungită, febră și leucocitoză.

Examenul arată sensibilitate ipocondrială dreaptă, rigiditate mai accentuată la inspirație (semnul Murphy) și ocazional o masă a vezicii biliare (30% din cazuri). Febra este prezentă,

dar rigorile sunt neobișnuite. Icterul apare la mai puțin de 10% dintre pacienți și se datorează, de obicei, trecerii pietrelor în ductul biliar comun, sau compresiei sau chiar stricturii ductului biliar comun după impactarea pietrelor în ductul cistic (sindromul Mirizzi). Perforația vezicii biliare apare în 10-15% din cazuri și poate apărea empiem al vezicii biliare.

Investigatii

Leucocitoza din sângele periferic este frecventă, cu excepția pacientului în vârstă, la care semnele de inflamație pot fi minime. Pot fi întâlnite creșteri minore ale transaminazelor și amilazelor. Amilaza trebuie măsurată pentru a detecta pancreatita acută (p. 889), care poate fi o complicație potențial gravă a calculilor biliari. Numai atunci când amilaza este mai mare de 1000 U/L, durerea poate fi atribuită cu încredere pancreatitei acute, deoarece niveluri moderat crescute de amilază pot apărea în multe alte cauze ale durerii abdominale. Raze X simple ale abdomenului și toracelui pot evidenția calculi biliari radio-opaci și rareori gaze intrabiliare din cauza fistulării unui calcul biliar în intestin; ele sunt importante în excluderea pneumoniei lobului inferior și a unui viscus perforat. Ecografia detectează calculii biliari și îngroșarea vezicii biliare din cauza colecistitei, dar empiemul sau perforația vezicii biliare este cel mai bine evaluat prin CT.

management

Medical

Aceasta constă în repaus la pat, ameliorarea durerii, antibiotice și lichide intravenoase. Durerea moderată poate fi tratată cu AINS, dar durerea mai severă trebuie tratată cu opiacee. O cefalosporină (cum ar fi cefuroxima) sau piperacilină/tazobactam este antibioticul obișnuit de elecție, dar metronidazolul este adăugat în mod normal la pacienții grav bolnavi și practica locală de prescriere poate varia. Aspirația nazogastrică este necesară doar în cazul vărsăturilor persistente. Colecistita se rezolvă de obicei cu tratament medical, dar inflamația poate evolua spre un empiem sau perforație și peritonită.

Chirurgical

Intervenția chirurgicală de urgență este tratamentul optim atunci când colecistita progresează în ciuda terapiei medicale și când apar complicații precum empiem sau perforație. Operația trebuie efectuată în termen de 5 zile de la apariția simptomelor. Nu mai este favorizată intervenția chirurgicală amânată după 2-3 luni. Când colecistectomia poate fi dificilă din cauza modificării inflamatorii extinse, se poate efectua drenaj percutan al vezicii biliare, cu colecistectomie ulterioară 4-6 săptămâni mai târziu. Colica biliară sau colecistita recurentă este frecventă dacă vezica biliară nu este îndepărtată.

Colecistita cronică

Inflamația cronică a vezicii biliare este aproape invariabil asociată cu calculii biliari. Simptomele obișnuite sunt cele ale atacurilor recurente de durere abdominală superioară,

adesea noaptea și după o masă copioasă. Caracteristicile clinice sunt similare cu cele ale colecistitei acute calculoase, dar mai uşoare. Pacientul se poate recupera spontan sau după analgezie și antibiotice. Pacienții sunt de obicei sfătuiți să efectueze colecistectomie laparoscopică electivă.

Colangită acută

Colangita acută este cauzată de infecția bacteriană a căilor biliare și apare la pacienții cu alte probleme biliare, cum ar fi coledocolitiaza (vezi mai jos), stricturi sau tumori biliare sau după CPRE. Icterul, febra (cu sau fără rigori) și durerea în cadranul superior drept sunt principalele caracteristici de prezentare („triada lui Charcot"). Tratamentul este cu antibiotice, ameliorarea obstrucției biliare și îndepărtarea (dacă este posibil) a cauzei de bază.

Coledocolitiaza

Pietrele din calea biliară comună (coledocolitiază) apar la 10-15% dintre pacienții cu calculi biliari (Fig. 23.44), care au migrat de obicei din vezica biliară. Pietrele biliare primare sunt rare, dar se pot dezvolta în ductul biliar comun la mulți ani după o colecistectomie și sunt uneori legate de nămolul biliar rezultat din disfuncția sfincterului lui Oddi. În țările din Orientul Îndepărtat, calculii primari ai canalului biliar se consideră că urmează infecției bacteriene secundare infecțiilor parazitare cu Clonorchis sinensis, Ascaris lumbricoides sau Fasciola hepatica (pp. 377, 371 și 379). Pietrele din căile biliare comune pot provoca obstrucția căilor biliare și pot fi complicate de colangită din cauza infecției bacteriene secundare, septicemie, abces hepatic și stricturi biliare.

Caracteristici clinice

Coledocolitiaza poate fi asimptomatică, poate fi găsită incidental prin colangiografie operativă la

Fig. 23.44 ERCP care arată pietrele canalului comun (săgeți).

Fig. 23.45 Imagine cu ultrasunete endoscopic (EUS) la un pacient cu colangită. Canalul biliar comun (CBD) dilatat conține o piatră mică (săgeată), care provoacă umbrire acustică.

colecistectomie sau se poate manifesta ca durere abdominală recurentă cu sau fără icter. Durerea este de obicei în cadranul superior drept și pot fi prezente febră, prurit și urină întunecată. Rigorile pot fi o caracteristică; icterul este frecvent și de obicei asociat cu durere.

Examenul fizic poate arăta cicatricea unei colecistectomii anterioare; daca vezica biliara este prezenta, aceasta este de obicei mica, fibrozata si impalpabila.

Investigatii

LFT-urile arată un model colestatic și există bilirubinurie. Dacă este prezentă colangită, pacientul are de obicei o leucocitoză. Cea mai convenabilă metodă de a demonstra obstrucția căii biliare comune este ecografie transabdominală. Aceasta arată căile biliare extrahepatice și intrahepatice dilatate, împreună cu calculii vezicii biliare (Fig. 23.45), dar nu dezvăluie întotdeauna cauza obstrucției în ductul biliar comun; 50% din calculii căilor biliare sunt omisi la ecografie, în special cei din calea biliară comună distală. EUS este extrem de precisă la identificarea pietrelor din canalele biliare. MRCP este neinvazivă și este indicată atunci când intervenția nu este neapărat obligatorie (de exemplu pacientul cu posibile pietre la ductul biliar, dar fără icter sau sepsis).

management

Colangita trebuie tratată cu analgezie, fluide intravenoase și antibiotice cu spectru larg, cum ar fi cefuroxima și metronidazolul (practica locală de prescriere poate varia). Trebuie luate hemoculturi înainte de administrarea antibioticelor. Pacienţii necesită, de asemenea, decompresia urgentă a arborelui biliar și îndepărtarea pietrelor. CPRE cu sfincterotomie biliară și extracție de calculi este tratamentul de elecție și are succes la aproximativ 90% dintre pacienți. Dacă CPRE eșuează, alte abordări includ drenaj transhepatic percutan și proceduri endoscopice combinate („întâlnire”), litotripsie extracorporeală cu unde de șoc (ESWL) și intervenții chirurgicale.

Tratamentul chirurgical al coledocolitiazelor se efectuează mai rar decât CPRE, deoarece prezintă o morbiditate și mortalitate mai mare. Înainte de explorarea căii biliare comune, diagnosticul de coledocolitiază trebuie confirmat prin colangiografie intraoperatorie. Dacă se găsesc calculi biliari, se explorează canalul biliar, se îndepărtează toate calculii, se verifică eliminarea calculilor prin colangiografie sau coledocoscopie și se introduce un tub în T în canalul biliar comun. Acum este posibil să se atingă aceste obiective laparoscopic în centre specializate.

Colangită piogenă recurentă

Această boală apare predominant în Asia de Sud-Est. Nămolul biliar, concreţiile de bilirubinat de calciu şi calculii se acumulează în căile biliare intrahepatice, cu infecţie bacteriană secundară. Pacienţii prezintă atacuri recurente de durere abdominală superioară, febră şi icter colestatic. Investigarea arborelui biliar demonstrează că atât porțiunea intrahepatică cât și cea extrahepatică sunt umplute cu noroi biliar moale. În cele din urmă, ficatul devine cicatrici și se dezvoltă abcese hepatice și ciroză biliară secundară. Afecțiunea este dificil de gestionat și necesită drenarea căilor biliare cu extracție de calculi, antibiotice și, la anumiți pacienți, rezecția parțială a zonelor afectate ale ficatului.

Tumori ale vezicii biliare și ale căilor biliare

Carcinom al vezicii biliare

Aceasta este o tumoră neobișnuită, care apare mai des la femei și de obicei la cei peste 70 de ani. Peste 90% sunt adenocarcinoame; restul sunt tumori anaplazice sau, rareori, tumori scuamoase. Calculii biliari sunt prezenți în 70-80% din cazuri și se consideră că sunt importanți în etiologia tumorii. Persoanele cu o vezică biliară calcifiată („vezica biliară de porțelan", p. 983) prezintă un risc crescut de modificare malignă, iar polipii vezicii biliare de peste 1 cm în dimensiune sunt asociați cu risc crescut de malignitate; La astfel de pacienți ar trebui luată în considerare colecistectomia preventivă. Infecția cronică cu Salmonella, în special în zonele în care tifoidul este endemic, este, de asemenea, un factor de risc.

Carcinomul vezicii biliare poate fi diagnosticat întâmplător și se găsește în 1-3% din vezica biliară îndepărtată la colecistectomie pentru boala de calculi biliari. Se poate manifesta ca atacuri repetate de durere biliară și ulterior icter persistent și pierdere în greutate. O masă a vezicii biliare poate fi palpabilă în hipocondrul drept. LFT arată colestază, iar vezica biliară de porțelan poate fi găsită pe raze X. Tumora poate fi diagnosticată prin ultrasonografie și stadializată prin CT. Tratamentul este excizia chirurgicală, dar extinderea locală a tumorii dincolo de peretele vezicii biliare în ficat, ganglioni limfatici și țesuturile înconjurătoare este invariabilă, iar managementul paliativ este de obicei tot ceea ce poate fi oferit. Supraviețuirea este în general scurtă, decesul survin de obicei în decurs de 1 an la pacienții care prezintă simptome.

Colangiocarcinom

Colangiocarcinomul (CCA) este o tumoră neobișnuită care poate apărea oriunde în arborele biliar, din căile biliare intrahepatice (20-25% din cazuri) și confluența canalelor hepatice drept și stâng la ficat.

hilul (50-60%) până la ductul biliar comun distal (20%). Reprezintă doar 1,5% din toate tipurile de cancer, dar incidența este în creștere. Cauza este necunoscută, dar tumora este asociată cu calculi biliari, colangită sclerozantă primară și secundară, boala Caroli și chisturi coledocale (vezi Fig. 23.42, p. 981). În Orientul Îndepărtat, în special în nordul Thailandei, infecția cronică a ficatului (Clonorchis sinensis) este un factor de risc major pentru dezvoltarea ACC la bărbați. Colangita sclerozantă primară prezintă un risc pe parcursul vieții de apariție a ACC de aproximativ 20%, deși doar 5% dintre ACC se referă la colangita sclerozantă primară. Inflamația biliară cronică pare a fi un factor comun în dezvoltarea displaziei biliare și a cancerului, care este împărtășit de toate cauzele predispozante.

Tumorile invadează de obicei limfaticele și vasele adiacente, cu o predilecție pentru răspândirea în tecile perineurale. Prezentarea este de obicei cu icter obstructiv. Aproximativ 50% dintre pacienți au, de asemenea, dureri abdominale superioare și scădere în greutate. Diagnosticul se pune printr-o combinație de CT și RMN, dar poate fi dificil de confirmat la pacienții cu colangită sclerozantă. Nivelurile serice ale markerului tumoral CA19-9 sunt crescute în până la 80% din cazuri, deși acest lucru poate apărea în obstrucția

biliară de orice cauză. În situația obstrucției biliare, CPRE poate duce la citologie biliară pozitivă. Aspirația endoscopică cu ac fin cu ultrasunete (EUS-FNA) a maselor de căi biliare este uneori posibilă, iar în centrele de specialitate se stabilește acum colangioscopia cu un singur operator cu biopsie. ACC pot fi tratate chirurgical la aproximativ 20% dintre pacienți, ceea ce îmbunătățește supraviețuirea la 5 ani de la mai puțin de 5% la 20-40%. Intervenția chirurgicală implică excizia arborelui biliar extrahepatic cu sau fără rezecție hepatică și reconstrucția ansei Roux. Cu toate acestea, cei mai mulți pacienți sunt tratați prin inserarea de stent peste strictura biliară malignă, folosind tehnici endoscopice sau transhepatice (Fig. 23.46). Chimioterapia combinată este din ce în ce mai utilizată, iar paliația cu terapia fotodinamică endoscopică a oferit rezultate încurajatoare.

Carcinom la ampula lui Vater

Aproape 40% din toate adenocarcinoamele intestinului subțire apar în relație cu ampula lui Vater și prezintă durere, anemie, vărsături și scădere în greutate. Icterul poate fi intermitent sau persistent. Diagnosticul se pune prin endoscopie duodenală și biopsie a tumorii, dar stadializarea prin CT/RMN este esențială. Carcinomul ampular trebuie diferențiat de carcinomul capului pancreasului și de un colangiocarcinom deoarece aceste din urmă afecțiuni au un prognostic mai prost. Imagistica poate arăta un „semn de canal dublu” cu strictura atât a ductului biliar comun, cât și a ductului pancreatic la ampula și dilatarea în amonte a canalelor. EUS este cea mai sensibilă metodă de evaluare și stadializare a tumorilor ampulare sau periampulare.

Tratamentul chirurgical curativ poate fi întreprins prin pancreaticoduodenectomie, iar supraviețuirea la 5 ani poate fi de până la 50%. Dacă rezecția este imposibilă, poate fi necesar un bypass chirurgical paliativ sau stentarea.

Tumori benigne ale vezicii biliare

Acestea sunt mai puțin frecvente, adesea asimptomatice și de obicei găsite accidental la operație sau post-mortem. Polipii de colesterol, uneori asociați cu colesteroloză, papiloame și adenoame, sunt principalele tipuri.

Tulburări biliare diverse

Sindromul post-colecistectomie

Simptomele dispeptice în urma colecistectomiei (sindromul postcolecistectomiei) apar la aproximativ 30% dintre pacienți, în funcție de modul în care este definită afecțiunea, de cât de activ sunt căutate simptomele și de indicația inițială pentru colecistectomie. Sindromul apare cel mai frecvent la femei, la pacienții care au avut simptome cu mai mult de 5 ani înainte de colecistectomie și atunci când operația a fost efectuată pentru non-calcul.

Biliar tip I

Durere de tip biliar

Enzime hepatice anormale (ALT/AST > de două ori normal de două sau mai multe ori)

Canalul biliar comun dilatat (> 12 mm diametru)

Drenajul întârziat al contrastului ERCP peste 45 de minute

Tipul biliar II

• Durere de tip biliar cu unul sau două dintre criteriile de mai sus

Tipul biliar III

• Durere de tip biliar fără alte anomalii

23.80 Clasificarea sfincterului pancreatic al disfuncției Oddi

Tipul pancreatic I

boala vezicii biliare. O creștere a obiceiului intestinal rezultat din diareea cu acid biliar apare la aproximativ 5-10% dintre pacienți după colecistectomie și adesea răspunde la colestiramină 4-8 g pe zi. Sindromul post-colecistectomie sever apare la doar 2-5% dintre pacienți. Principalele cauze sunt enumerate în Caseta 23.78.

Simptomele obișnuite includ durere în cadranul superior drept, flatulență, intoleranță la alimente grase și ocazional icter și colangită. LFT-urile pot fi anormale și uneori prezintă colestază. Ultrasonografia este utilizată pentru a detecta obstrucția biliară, iar EUS sau MRCP este folosită pentru a căuta pietrele comune ale căilor biliare. Dacă sunt excluse calculii reținuți în ductul biliar, trebuie luată în considerare disfuncția sfincterului Oddi (vezi mai jos). Alte investigații care pot fi necesare includ endoscopia gastrointestinală superioară, radiologia intestinului subțire și testele funcției pancreatice. Ar trebui luată în considerare și posibilitatea unei boli funcționale.

Disfuncția sfincterului lui Oddi

Sfincterul lui Oddi este un mic sfincter muscular neted situat la joncțiunea canalului biliar și a canalului pancreatic din duoden. Disfuncția sfincterului Oddi (SOD) se caracterizează printr-o creștere a contractilității care produce o obstrucție benignă necalculoasă a fluxului de bilă sau suc pancreatic. Acest lucru poate provoca dureri pancreaticobiliare, LFT tulburări sau pancreatită recurentă. Un sistem de clasificare clinică, bazat pe istoricul clinic, rezultatele de laborator și constatările ERCP, este utilizat pe scară largă (casetele 23.79 și 23.80).

Caracteristici clinice

Pacienții cu SOD, care sunt predominant de sex feminin, prezintă simptome și semne care sugerează fie boli biliare, fie pancreatice.

Pacienții cu SOD de tip biliar experimentează dureri recurente, episodice, de tip biliar. Au avut adesea o colecistectomie, dar vezica biliară poate fi intactă.

Pacienții cu SOD pancreatic prezintă de obicei atacuri recurente inexplicabile de pancreatită.

Investigatii

Diagnosticul se stabilește prin excluderea calculilor biliari, inclusiv microlitiaza, și demonstrarea unui dilatat sau

Durere de tip pancreatic

Amilază sau lipază de două ori normale

Canalul pancreatic > 6 mm în cap sau 5 mm în corp

Tipul pancreatic II

• Durere de tip pancreatic cu doar unul dintre criteriile de mai sus

Tipul pancreatic III

• Durere de tip pancreatic fără alte anomalii

canalul biliar drenând încet. Standardul de aur pentru diagnostic este sfincterul manometriei Oddi. Acest lucru nu este, totuși, disponibil pe scară largă și este asociat cu o rată ridicată de pancreatită asociată procedurii.

management

Toți pacienții cu SOD biliară cu boală de tip I sunt tratați cu sfincterotomie endoscopică. Rezultatele sunt bune, dar pacientii trebuie avertizati ca exista un risc mare de complicatii, in special de pancreatita acuta. În mod ideal, manometria ar trebui efectuată la toți pacienții suspectați de SOD de tip II și III și ar trebui evitată sfincterotomia „speculative". La pacienții de tip III fără dovezi documentate de hipertensiune sfincteriană, poate fi încercată terapia medicală cu nifedipină și/sau amitriptilină în doză mică. Rolul injectării toxinei botulinice („botox") în sfincter pentru a îmbunătăți funcția sfincterului rămâne neclar.

SOD pancreatic poate fi tratat cu stentare pancreatică urmată de sfincterotomie pancreatică, efectuată în unități specializate. Dovezile emergente sugerează că toți pacienții investigați de ERCP pentru suspectarea SOD ar trebui, de asemenea, să fie supuși stentului profilactic al

canalului pancreatic, deoarece acest lucru reduce semnificativ rata pancreatitei acute legate de procedură.

Colesteroloza vezicii biliare

În această afecțiune, depozitele de lipide din submucoasă și epiteliu apar ca multiple pete galbene pe mucoasa roz, dând naștere denumiunii „vezica biliară de căpșuni". Colesteroloza vezicii biliare este de obicei asimptomatică, dar poate prezenta ocazional durere în cadranul superior drept. Defecte de umplere mici, fixe, pot fi vizibile pe ultrasonografie; radiologul poate face de obicei diferenta intre litiaza biliara si colesteroloza.

• Litiază biliară: până la vârsta de 70 de ani, prevalența este de aproximativ 30% la femei și 19% la bărbați.

Colecistita acută: tinde să fie severă, poate avea puține semne de localizare și este asociată cu o frecvență ridicată de empiem și perforație. Dacă astfel de complicații apar, mortalitatea poate ajunge la 20%.

Colecistectomie: mortalitatea după colecistectomia urgentă pentru colecistita acută necomplicată nu este semnificativ mai mare decât la pacienții mai tineri.

Sfincterotomia endoscopică și îndepărtarea calculilor ductului comun: bine tolerată de pacienții mai în vârstă, cu mortalitate mai mică decât explorarea chirurgicală a ductului biliar comun.

Cancerul vezicii biliare: o boală a bătrâneții, cu o supraviețuire de 1 an de 10%.

Afecțiunea este de obicei diagnosticată la colecistectomie; daca diagnosticul se pune radiologic poate fi indicata colecistectomia, in functie de simptome.

Adenomiomatoza vezicii biliare

În această afecțiune, există hiperplazie a mușchilor și mucoasei vezicii biliare. Proiecția pungilor mucoasei prin punctele slabe ale stratului muscular produce sinusuri Rokitansky-Aschoff. Există multe dezacorduri asupra faptului dacă adenomiomatoza este o cauză a durerii în cadranul superior drept sau a altor simptome gastrointestinale. Poate fi diagnosticată prin colecistografie orală, când un halou sau un inel de diverticuli opacificați poate fi văzut în jurul vezicii biliare. Alte apariții includ deformarea corpului vezicii biliare sau neregularitatea marcată a conturului. Adenomiomatoza localizată în regiunea fundului vezicii biliare determină apariția unei „calote frigiene". Majoritatea pacienților sunt tratați prin colecistectomie, dar numai după excluderea altor boli ale tractului gastrointestinal superior.

colangită asociată IgG4

Această boală raportată recent se prezintă adesea cu icter obstructiv și este discutată pe deplin la pagina 966.

Informații suplimentare și mulțumiri

Cărți și articole de jurnal

Ziua CP. Boală hepatică grasă non-alcoolică: curentă

concepte și strategii de management. Clin Med 2008; 6:19-25.

Neuberger J, Gimson A, Davies M, et al. Selectarea pacienților pentru transplant hepatic și alocarea ficatului donat în Marea Britanie. Gut 2008;

57:252-257.

Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. O declarație de poziție privind NAFLD/NASH bazată pe conferința specială EASL 2009. J Hepatol 2010; 53:372-384.

Site-uri web

www.aasld.org Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Hepatice (orientări disponibile).

www.bsg.org.uk Societatea Britanică de Gastroenterologie (ghidurile disponibile).

www.easl.ch Asociația Europeană pentru Studiul Ficatului (orientări disponibile).

www.eltr.org Registrul european de transplant de ficat. www.unos.org Rețeaua Unită pentru Partajarea Organelor:

Registrul de transplant din SUA.

Mulțumiri de cifre

Pagina 922 inserții (Spider naevi) Hayes P, Simpson K.

Gastroenterologie și boli hepatice. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995; drepturi de autor Elsevier; (Aspirație) Cazurile clinice ale lui Strachan M. Davidson. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2008 (Fig. 65.1); (Eritem palmar) Martin P. Abordarea pacientului cu boală hepatică. În: Goldman's Cecil Medicine, Goldman L și Schafter AI. a 24-a edn. Philadelphia: WB Saunders; 2012; Fig. 1148-2, p. 954.

Fig. 23.35 Pe baza Ghidurilor de practică clinică EASL-EORTC, Managementul carcinomului hepatocelular. Journal of Hepatology 2012, 56:908-943.

Fig. 23.42 Shearman DC, Finlayson NDC. Boli ale tractului gastro-intestinal și ale ficatului. a 2-a edn. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1989; drepturi de autor Elsevier.

HG Watson

JIO Craig LM Manson

Boala de sânge

24

EXAMENUL CLINIC ÎN BOLI DE SÂNGE

Mâinile

Perfuzie

Telangiectazie

^ Articulația umflată în hemofilie

Picioarele

Circulația periferică Degetele de la picioare: gangrena

Abdomen

Masele

Ascita

hepatomegalie

Splenomegalie

Gură

Buze: stomatită unghiulară,

Paloarea pliului pielii Koilonychia

Conjunctive

Paloare Icter

telangiectazie A hemoragică ereditară

purpură

Vânătăi

Glosita și stomatita unghiulară A în deficit de fier

A Hemoragie fundamentală în trombocitopenie

Ganglioni limfatici

(vezi vizavi)

Splenomegalie

Ganglioni limfatici inghinali și femurali

Buze: stomatită unghiulară, - telangiectazie Hipertrofia gingiilor Limbă: culoare, netezime Mucoasa bucală: peteșii Amigdale: dimensiune

Hipertrofia gingiilor în leucemia mieloidă acută A

Puls Q

Rata

Koilonychia în deficit de fier A

Observare

Bunăstare generală Culoare: paloare, abundență Dificultăți de respirație

990 Inseturi (glosita) de la Hoffbrand, et al. 2010; (Petechiae) Young, și colab. 2006 - vezi p. 1056.

Fundi

Hemoragie Hipervâscozitate

Vene engordate Edem papileo hemoragie

| Apurpură/petechie în
trombocitopenie

Articulații

Deformare

Umflare

Mișcare restricționată

^Degetul gangrenos în trombocitoză

Analiza urinei

Sânge

Urobilinogen

Anomaliile detectate în sânge sunt cauzate nu numai de boli primare ale sângelui și ale sistemelor limforreticulare, ci și de boli care afectează alte sisteme ale corpului. Evaluarea clinică a pacienților cu anomalii hematologice trebuie să includă o anamneză și o examinare generală, precum și o căutare a simptomelor și semnelor anomaliilor eritrocitelor, celulelor albe, trombocitelor, sistemelor hemostatice, ganglionilor limfatici și țesuturilor limforreticulare.

Anemie

Simptomele și semnele ajută la indicarea severității clinice a anemiei. Este necesară o anamneză completă și o examinare pentru a identifica cauza de bază.

uTi Limfadenopatie

Limfadenopatia poate fi cauzată de o boală benignă sau malignă. Punctele clinice de clarificat sunt prezentate în casetă.

Simptome nespecifice

Supraclaviculară

epitrohlear

Inghinal

Femural

Oboseală

Amețeli

Dificultăți de respirație

Dezvoltarea/agravarea simptomelor ischemice, de exemplu angina pectorala sau claudicatia

— Axilar

fosa poplitea

Istorie

Viteza de debut, rata de mărire

Duroase sau nedureroase

Simptome asociate: pierdere în greutate, transpirații nocturne, mâncărime

Examinare

Situri: localizate, generalizate

Dimensiune (cm)

Caracter: dur, moale, cauciuc

Fix, mobil

Căutați zona pe care nodul drenează pentru anomalii (de exemplu abces dentar) Alte examinări generale (de exemplu articulații, erupții cutanate, bătăi cu degetele)

Semne nespecifice

Paloarea membranei mucoase

tahipnee

Creșterea presiunii venoase jugulare

tahicardie

Fluxul murmură

Edemul gleznei

Hipotensiune arterială posturală

Preauriculare

Parotid Submandibular '■ —Submental

Cervical anterior

Supraclavicular cervical posterior

fă) Examenul splinei

Mișcați mâna în sus din fosa iliacă dreaptă, spre cadranul superior stâng la expirare.

Țineți mâna nemișcată și rugați pacientul să
respire adânc prin gură

simțiți că marginea splinei este deplasată în jos.

Plasați mâna stângă în jurul coastelor inferioare ale pacientului și apropiați-vă de marginea costală pentru a trage splina înainte.

Pentru a ajuta la palparea splinelor mici, rotiți pacientul pe partea dreaptă și examinați ca înainte.

Caracteristicile splinei

Crestătură

Superficial

Plictisitor la percuție

Nu se poate obține mâna de examinare între coaste și splină

Se mișcă bine cu respirația

Sângerare

Sângerarea poate fi cauzată de anomalii congenitale sau dobândite ale sistemului de coagulare. Anamneza și examinarea ajută la clarificarea severității și a cauzei de bază a sângerării.

Sângerare

Istorie

Locul de sângerare

Durata sângerării

Cauze precipitante, inclusiv intervenții chirurgicale sau traumatisme anterioare

Istoricul familiei

Istoricul drogurilor

Vârsta la prezentare

Alte afecțiuni medicale, de exemplu boli hepatice

Examinare

Există două modele principale de sângerare:

Sângerări ale mucoasei

Numărul sau funcția redusă a trombocitelor (de exemplu, insuficiența măduvei osoase sau aspirina) sau a factorului von Willebrand (de exemplu boala von Willebrand)

Piele: peteșii, vânătăi

Sângerări ale gingiilor și mucoaselor

Hemoragie fundamentală Sângerare post-chirurgicală

Deficitul factorului de coagulare

(de exemplu, hemofilie sau warfarină)

Sângerări în articulații (hemartroză) sau mușchi

Sângerare în țesuturile moi Hemoragie retroperitoneală Hemoragie intracraniană Sângerare post-chirurgicală

Tulburările de sânge acoperă un spectru larg de boli, variind de la unele dintre cele mai frecvente tulburări care afectează omenirea (anemii) până la afecțiuni relativ rare, cum ar fi leucemiile și tulburările congenitale de coagulare. Deși acestea din urmă sunt mai puțin frecvente, progresele în biologia celulară și moleculară au avut un impact major asupra diagnosticului, tratamentului și prognosticului lor. Modificările hematologice apar ca o consecință a bolilor care afectează orice sistem și oferă informații importante în diagnosticarea și monitorizarea multor afecțiuni.

ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE FUNCȚIONALĂ

Sângele curge în tot corpul în sistemul vascular și constă din:

celule roșii, care transportă oxigenul de la plămâni la țesuturi

celulele albe, care se apără împotriva infecțiilor

trombocitele, care interacționează cu vasele de sânge și factorii de coagulare pentru a menține integritatea vasculară și pentru a preveni sângerarea

plasma, care conține proteine cu multe funcții, inclusiv anticorpi și factori de coagulare.

Hematopoieza

Hematopoieza descrie formarea celulelor sanguine, un proces activ care trebuie să mențină un număr normal de celule circulante și să poată răspunde rapid la solicitări crescute, cum ar fi sângerarea sau infecția. În timpul dezvoltării, hematopoieza apare în ficat și splină și, ulterior, în măduva osoasă roșie din cavitatea medulară a tuturor oaselor. În copilărie, măduva roșie este înlocuită progresiv cu grăsime (măduvă galbenă), astfel încât, la adulți, hematopoieza normală se limitează la vertebre, pelvis, stern, coaste, clavicule, craniu, humeri superior și femure proximale. Cu toate acestea, măduva roșie se poate extinde ca răspuns la cererile crescute de celule sanguine.

Măduva osoasă conține o serie de celule precursoare hematopoietice imature și un bazin de stocare de celule mature pentru eliberare în perioadele de cerere crescută. Celulele hematopoietice interacționează strâns cu stroma țesutului conjunctiv din jur, alcătuită din celule reticulare, macrofage, celule adipoase, vase de sânge și fibre nervoase (Fig. 24.1). În

măduva normală, cuiburile de precursori de celule roșii se adună în jurul unui macrofag central, care furnizează fier și, de asemenea, fagocitoză nucleii din celulele roșii înainte de eliberarea lor în circulație. Megacariocitele sunt celule mari care produc și eliberează trombocite în sinusurile vasculare. Precursorii celulelor albe sunt grupați lângă trabeculele osoase; celulele în curs de maturizare migrează în spațiile măduvei către sinusurile vasculare. Celulele plasmatice sunt celule B mature secretoare de anticorpi, care în mod normal reprezintă mai puțin de 5% din populația măduvei și sunt împrăștiate în spațiile intertrabeculare.

Celulele stem

Toate celulele sanguine sunt derivate din celule stem hematopoietice pluripotente. Acestea cuprind doar 0,01% din totalul celulelor măduvei, dar se pot auto-reînnoi (adică să producă mai multe celule stem) sau să se diferențieze pentru a produce o ierarhie de celule stem angajate de linie. Celulele progenitoare primitive rezultate nu pot fi identificate morfologic, așa că sunt denumite în funcție de tipurile de celule (sau colonii) pe care le formează în timpul experimentelor de cultură celulară. CFU-GM (unitatea formatoare de colonii - granulocite, monocite) sunt celule stem care produc linii granulocitare și monocitare, CFU-E produc celule eritroide, iar CFU-Meg produc megacariocite și în cele din urmă trombocite (Fig. 24.2).

Factorii de creștere, produși în celulele stromale ale măduvei osoase și în alte părți, controlează supraviețuirea, proliferarea, diferențierea și funcția celulelor stem și a descendenței lor. Unele, cum ar fi interleukina-3 (IL-3), factorul de celule stem (SCF) și granulocitele, factorul de stimulare a coloniilor de macrofage (GM-CSF), acționează asupra unui număr mare de tipuri de celule în diferite stadii de diferențiere. Alţii,

Megacariocite

Trabecula osoasă

Neutrofile

„cuib” eritroid

Fig. 24.1 Organizarea structurală a măduvei osoase normale.

Sinusoid vascular

Celula grasa

Mielocit

Celulele blastice și celulele progenitoare

Limfocite

SCF IL-6 IL-11

Fig. 24.2 Celulele stem și factorii de creștere în dezvoltarea celulelor hematopoietice. (BFU-E = unitate formatoare de explozie - eritroid; CFU—E = unitate formatoare de colonii — eritroid; CFU—GM = unitate formatoare de colonii — granulocit, monocit; CFU—Meg = unitate formatoare de colonii — megacariocit; Epo = eritropoietina; G—CSF = factor de stimulare a coloniei, GM—granulocyteF; macrofag - factor de stimulare a coloniilor;

24

Mieloblast

Promielocitul

Mielocit

Metamielocitul

Pronormoblast

Normoblast timpuriu

Reticulocite

Sânge roșu - I

trombocite celulare

Fig. 24.3 Calea de maturare a eritrocitelor, granulocitelor și trombocitelor. Imaginea din dreapta este o peliculă de sânge normală.

precum eritropoietina (Epo), factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) și trombopoietina (Tpo), sunt specifice liniei. Mulți dintre acești factori de creștere sunt acum sintetizați prin tehnologia ADN recombinant și utilizați ca tratamente: de exemplu, Epo pentru a corecta anemia renală și G-CSF pentru a grăbi recuperarea neutrofilelor după chimioterapie.

Măduva osoasă conține, de asemenea, celule stem care se pot diferenția în celule non-hematologice, cum ar fi nervii, mușchii scheletici, mușchii cardiaci, ficatul și sângele.

endoteliul vaselor. Aceasta se numește plasticitate a celulelor stem și poate avea aplicații clinice interesante în viitor (cap. 3).

Celulele sanguine și funcțiile lor

Globule roșii

Precursorii eritrocitelor formați în măduva osoasă din celulele progenitoare eritroide (CFU-E) se numesc eritroblaste sau normoblaste (Fig. 24.3). Acestea se divid și dobândesc hemoglobină, care transformă citoplasma în roz; nucleul se condenseaza si este extrudat din celula. Prima globulă roșie nenucleată este un reticulocit, care încă conține material ribozomal în citoplasmă, dând acestor celule mari o nuanță albastră slabă („policromazie"). Reticulocitele își pierd materialul ribozomal și se maturizează în 3 zile, timp în care sunt eliberate în circulație. Numărul crescut de reticulocite circulante (reticulocitoză) reflectă creșterea eritropoiezei. Proliferarea și diferențierea precursorilor de celule roșii este stimulată de eritropoietină, un hormon polipeptidic produs de celulele peritubulare interstițiale renale ca răspuns la hipoxie. Eșecul producției de eritropoietină la pacienții cu

insuficiență renală (p. 478) determină anemie, care poate fi tratată cu eritropoietină exogenă recombinată.

Celulele roșii mature normale circulă timp de aproximativ 120 de zile. Sunt discuri biconcave de la 20:00, lipsite de nucleu, dar pline cu hemoglobină, care furnizează oxigen țesuturilor. Pentru a trece prin cele mai mici capilare, membrana celulelor roșii este deformabilă, cu un dublu strat lipidic de care este atașat un „schelet" de proteine filamentoase prin intermediul unor proteine de legătură speciale (Fig. 24.4). Anomaliile moștenite ale oricăreia dintre aceste proteine duc la pierderea membranei pe măsură ce celulele trec prin splină și formarea de celule roșii cu formă anormală numite sferocite sau eliptocite (vezi Fig. 24.8D, p. 999). Globulele roșii sunt expuse la stres osmotic în circulația pulmonară și renală; pentru a menține homeostazia, membrana conține pompe ionice, care controlează nivelurile intracelulare de sodiu, potasiu, clorură și bicarbonat. În absența mitocondriilor, energia pentru aceste funcții este furnizată de glicoliză anaerobă și calea pentozei fosfatului din citosol. Glicoproteinele membranare inserate în stratul dublu lipidic formează, de asemenea, antigenele recunoscuți prin gruparea sanguină (vezi Fig. 24.4). Sistemele ABO și Rhesus sunt cele mai frecvent recunoscute (p. 1012), dar au fost descrise peste 400 de antigeni de grupă de sânge.

Hemoglobină

Hemoglobina este o proteină special adaptată pentru transportul oxigenului. Este compus din patru lanțuri de globine, fiecare înconjurând o moleculă de pigment porfirină care conține fier numită haem. Lanțurile globinelor sunt o combinație de două lanțuri alfa și două non-alfa; hemoglobina A (aa/PP) reprezintă peste 90% din hemoglobina adultului, în timp ce hemoglobina F (aa/yy) este tipul predominant la făt. Fiecare moleculă de hem conține un ion feros (Fe^{2+}), de care oxigenul se leagă reversibil; afinitatea pentru oxigen crește pe măsură ce moleculele succesive de oxigen se leagă. Când oxigenul este legat, lanțurile beta „se apropie" unul de celălalt; se depărtează pe măsură ce se pierde oxigenul. În starea dezoxigenată „deschisă", 2,3 difosfogliceratul (DPG), un produs al metabolismului celulelor roșii, se leagă de molecula de hemoglobină și îi scade afinitatea pentru oxigen. Aceste interacțiuni complexe produc forma sigmoidă a curbei de disociere a oxigenului (Fig. 24.5). Poziția acestei curbe depinde de concentrațiile de 2,3 DPG, ionii H^+ și CO_2; nivelurile crescute deplasează curba spre dreapta și fac ca oxigenul să fie eliberat mai ușor, de exemplu atunci când

Fig. 24.5 Curba de disociere a oxigenului hemoglobinei. Sunt enumerați factorii care deplasează curba spre dreapta (mai mult oxigen eliberat din sânge) și spre stânga (mai puțin oxigen eliberat) la o anumită PO_2. (Pentru a converti kPa în mmHg, înmulțiți cu 7,5.)

celulele roșii ajung la țesuturile hipoxice. Hemoglobina F nu poate lega 2,3 DPG și are o curbă de disociere a oxigenului deplasată la stânga, care, împreună cu pH-ul scăzut al sângelui fetal, asigură oxigenarea fătului.

Mutațiile genetice care afectează buzunarele de legare a hemului ale lanțurilor de globină sau interacțiunile „balama” dintre lanțurile de globină duc la hemoglobinopatii sau hemoglobine instabile. Lanțurile alfa globinei sunt produse de două gene pe cromozomul 16, iar lanțurile beta globinei de către o singură genă pe cromozomul 11; dezechilibrul în producerea lanțurilor de globină are ca rezultat talasemii (p. 1034). Defectele sintezei hemului cauzează porfirii (p. 458).

Distrugere

Celulele roșii la sfârșitul duratei de viață de aproximativ 120 de zile sunt fagocitate de sistemul reticulo-endotelial. Aminoacizii din lanțurile globinei sunt reciclați, iar fierul este îndepărtat din hem pentru a fi reutilizați în sinteza hemoglobinei. Structura hemului rămasă este degradată în bilirubină și conjugată cu acid glucuronic înainte de a fi excretată în bilă. În intestinul subțire, bilirubina este transformată în stercobilină; cea mai mare parte din aceasta este excretată, dar o cantitate mică este reabsorbită și excretată de rinichi sub formă de urobilinogen. Creșterea distrugerii eritrocitelor din cauza hemolizei sau a hematopoiezei ineficiente are ca rezultat icter și creșterea urobilinogenului urinar. Hemoglobina intravasculară liberă este toxică și este în mod normal legată de haptoglobine, care sunt proteine plasmatice produse de ficat.

Celule albe

Globulele albe sau leucocitele din sânge constau din granulocite (neutrofile, eozinofile și bazofile), monocite și limfocite (vezi Fig. 24.12, p. 1004). Granulocitele și monocitele sunt formate din celulele progenitoare CFU-GM ale măduvei osoase în timpul mielopoiezei. Primul granulocit recunoscut din măduvă este mieloblastul, o celulă mare cu o cantitate mică de citoplasmă bazofilă și un nucleu primitiv cu cromatină și nucleoli deschise. Pe măsură ce celulele se divid și se maturizează, segmentele nucleului și citoplasma capătă granule specifice neutrofile, eozinofile sau bazofile (vezi Fig. 24.3). Aceasta durează aproximativ 14 zile. Citokinele G-CSF, GM-CSF și M-CSF sunt implicate în producerea de celule mieloide, iar G-CSF poate fi utilizat clinic pentru a grăbi recuperarea numărului de neutrofile din sânge după chimioterapie.

Mielocitele sau metamielocitele se găsesc în mod normal doar în măduvă, dar pot apărea în circulație în stări de infecție sau toxice. Apariția unor precursori mieloizi mai primitivi în sânge este adesea asociată cu prezența celulelor roșii nucleate și este denumită o imagine „leucoeritroblastică”; aceasta indică o tulburare gravă a funcției măduvei.

Neutrofile

Neutrofilele, cele mai frecvente globule albe din sângele adulților, au un diametru de 10-14 pm, cu un nucleu multilobular care conține 2-5 segmente și granule în citoplasmă. Funcția

lor principală este de a recunoaște, ingera și distruge particulele străine și microorganismele (p. 72). În măduva osoasă există o mare rezervă de neutrofile mature. În fiecare zi, aproximativ 1011 neutrofile intră în circulație, unde celulele pot circula liber sau pot fi atașate de endoteliu din bazinul marginal. Aceste două piscine sunt egale ca mărime; factori precum exercițiile fizice sau catecolaminele cresc numărul de celule care curg în sânge. Neutrofilele petrec 6-10 ore în circulație înainte de a fi îndepărtate, în principal de către splină. Alternativ, ele trec în țesuturi și fie sunt consumate în procesul inflamator, fie suferă moartea celulelor apoptotice și fagocitoză de către macrofage.

Eozinofile

Eozinofilele reprezintă 1-6% din celulele albe circulante. Au o dimensiune similară cu neutrofilele, dar au un nucleu bilobat și granule portocalii proeminente pe colorarea Romanowsky. Eozinofilele sunt fagocitare și granulele lor conțin o peroxidază capabilă să genereze specii reactive de oxigen și proteine implicate în uciderea intracelulară a protozoarelor și a helminților (p. 311). De asemenea, sunt implicați în reacții alergice (ex. astmul atopic, p. 666; vezi și p. 89).

Bazofile

Aceste celule sunt mai puțin frecvente decât eozinofilele, reprezentând mai puțin de 1% din celulele albe circulante. Conțin granule negre dense care ascund nucleul. Mastocitele seamănă cu bazofilele, dar se găsesc numai în țesuturi. Aceste celule sunt implicate în reacții de hipersensibilitate (p. 75).

Monocite

Monocitele sunt cele mai mari dintre celulele albe, cu un diametru de 12-20 pm și un nucleu neregulat în citoplasmă abundentă de culoare albastru pal, care conține ocazional vacuole citoplasmatice. Aceste celule circulă timp de câteva ore și apoi migrează în țesut, unde devin macrofage, celule Kupffer sau celule dendritice prezentatoare de antigen. Fostele resturi fagocitare, celule apoptotice și microorganisme (vezi Caseta 4.1, p. 74).

Limfocite

Limfocitele sunt derivate din celule stem hematopoietice pluripotente din măduva osoasă. Există două tipuri principale: celulele T (care mediază imunitatea celulară) și celulele B (care mediază imunitatea umorală) (p. 77). Celulele limfoide care migrează către timus se dezvoltă în celule T, în timp ce celulele B se dezvoltă în măduva osoasă.

Majoritatea (aproximativ 80%) din limfocite din circulație sunt celule T. Limfocitele sunt eterogene, cele mai mici fiind de dimensiunea globulelor roșii și cele mai mari de neutrofile. Limfocitele mici sunt circulare cu citoplasmă redusă, dar celulele mai mari sunt mai neregulate, cu citoplasmă albastră abundentă. Subpopulațiile de limfocite au funcții specifice și durata de viață poate varia de la câteva zile la mulți ani. Antigenii de suprafață

celulară (antigenele „grupului de diferențiere” (CD), care apar în diferite puncte de maturare a limfocitelor, sunt utilizați pentru a clasifica limfoamele și leucemiile limfoide.

Hemostaza

Sângele trebuie menținut într-o stare fluidă pentru a funcționa ca un sistem de transport, dar trebuie să se poată solidifica pentru a forma un cheag în urma unei leziuni vasculare pentru a preveni sângerarea excesivă, un proces cunoscut sub numele de hemostază. Hemostaza reușită este localizată în zona afectată de țesut și este urmată de îndepărtarea cheagului și repararea țesuturilor. Acest lucru se realizează prin interacțiuni complexe între endoteliul vascular, trombocite, factorii de coagulare, anticoagulantele naturale și enzimele fibrinolitice (Fig. 24.6). Disfuncția oricăreia dintre aceste componente poate duce la hemoragie sau tromboză.

Trombocitele

Trombocitele se formează în măduva osoasă din megacariocite. Celulele stem megacariocitare (CFU-Meg) se divid pentru a forma megacarioblaste, care suferă un proces numit „reduplicare endomitotică”, în care are loc diviziunea nucleului, dar nu a celulei. Acest lucru creează megacariocite mature, celule mari cu mai mulți nuclei și citoplasmă care conține granule trombocite. Un număr mare de trombocite se fragmentează apoi din fiecare megacariocit în circulație. Formarea și maturarea megacariocitelor sunt stimulate de trombopoietină produsă în ficat. Trombocitele circulă timp de 8-10 zile înainte de a fi distruse în

În condiţii normale trombocitele sunt discoide, cu diametrul de 2-4 pm (Fig. 24.7). Membrana de suprafață se invaginează pentru a forma o rețea tubulară, sistemul canalicular, care asigură o conductă pentru evacuarea conținutului de granule după activarea trombocitelor. Medicamentele care inhibă funcția trombocitară și tromboza includ aspirina (inhibitor de ciclo-oxigenază), clopidogrel (inhibitor de activare mediat de adenozin difosfat (ADP)), dipiridamol (inhibitor de fosfodiesteraza) și inhibitorii IIb/IIIa abciximab, tirofiban și eptifibatida (care previn legarea pfibrinogenului).

Factori de coagulare

Sistemul de coagulare constă dintr-o cascadă de proteine zimogen inactive solubile desemnate cu cifre romane. Când este scindată și activată proteolitic, fiecare este capabil să activeze una sau mai multe componente ale cascadei. Factorii activați sunt desemnați prin sufixul „a”. Unele dintre aceste reacții necesită fosfolipide și calciu. Coagularea are loc prin două căi: este inițiată de calea extrinsecă (sau factor tisular) și amplificată de „calea intrinsecă” (vezi Fig. 24.6).

Factorii de coagulare sunt sintetizați de ficat, deși factorul V este produs și de trombocite și celulele endoteliale. Factorii II, VII, IX și X necesită carboxilare post-translațională pentru a le permite să participe la coagulare. Enzima carboxilază responsabilă pentru aceasta în ficat este dependentă de vitamina K. Vitamina K este transformată într-un epoxid în această

reacție și trebuie redusă la forma sa activă de către o enzimă reductază. Această reductază este inhibată de warfarină, iar aceasta stă la baza efectului anticoagulant al cumarinelor (p. 1019). Cauzele congenitale (de exemplu, hemofilia) și dobândite (de exemplu, insuficiență hepatică) ale deficienței factorului de coagulare sunt asociate cu sângerarea.

Calea factorului tisular (extrinsec).

Calea intrinsecă

Amplificarea coagulării prin trombină

' Activat i

! proteina C 1 i proteina S]

Calea intrinsecă VIIIa '

-ve f

-ve

—)

-ve

Trombina ♦

-ve

X—>Xa 4 ...> Va

Inhibitor TFPI al „caii factorului tisular"!

Calea factorului tisular

PT

-ve

t antitrombina)

Acțiunile trombinei

Factorul tisular

■ ■ ■ ■ ► Acţiuni anticoagulante naturale

activat si se genereaza cantitati mari de trombina. Trombina provoacă direct formarea cheagurilor prin scindarea fibrinopeptidelor (FP) din fibrinogen pentru a produce fibrină. Monomerii de fibrină sunt legați încrucișați de factorul XIII, care este, de asemenea, activat de trombină. Având un rol cheie în formarea și stabilizarea cheagurilor, trombina începe apoi să regleze formarea cheagurilor în două moduri principale: (a) activarea căii proteinei C (PC) (un anticoagulant natural), care reduce coagularea ulterioară; (b) activarea inhibitorului de fibrinoliză activabil de trombină (TAFI), care inhibă fibrinoliza (vezi D și E).

D] Etapa 4 Limitarea formării cheagurilor: anticoagulantele naturale inversează activarea factorilor de coagulare. Odată ce hemostaza a fost asigurată, propagarea cheagului este redusă de anticoagulante. Antitrombina este un inhibitor de serin protează sintetizat de ficat, care distruge factorii activați precum XIa, Xa și trombina (Ila). Activitatea sa majoră împotriva trombinei și Xa este îmbunătățită de heparină și fondaparinux, explicând efectul lor anticoagulant. Inhibitorul căii factorului tisular (TFPI) se leagă și inactivează VIIa și Xa. Activarea PC are loc după legarea trombinei de trombomodulină legată de membrană; proteina C activată (aPC) se leagă de proteina sa co-factor S (PS) și scindează Va și VIIIa. PC și PS sunt dependente de vitamina K și sunt epuizate de anticoagulante cumarinice precum warfarina.

]E] Stadiul 5 Fibrinoliza: plasmina degradează fibrina pentru a permite recanalizarea vaselor și repararea țesuturilor. Cheagul insolubil trebuie defalcat pentru recanalizarea vaselor. Plasmina, principala enzimă fibrinolitică, este produsă atunci când plasminogenul este activat, de exemplu prin activatorul t-PA de plasminogen (t-PA) sau urokinaza din cheag. Plasmina hidrolizează cheagul de fibrină, producând produși de degradare a fibrinei, inclusiv D-dimerul. Acest proces este foarte reglementat; activatorii plasminogenului sunt controlați de un inhibitor numit inhibitor al activatorului plasminogenului (PAI), activitatea plasminei este inhibată de a2-antiplasmină și a2-macroglobulină, iar fibrinoliza este inhibată în continuare de TAFI activat de trombină.

24

24

Glicoproteina Ia

Peroxizom

Conectat la suprafață

sistemul canicular

Glicogen

Granulă densă

Calciu

ATP/ADP

5-HT

Actină

Miozina

Granule alfa

factorul von Willebrand

Fibrinogen

Factorul trombocitar 4

Tubuli densi

Lizozom

Hidrolaze acide

Microtubuli

Glicoproteina Ib

Glicoproteina IIb/IIIa

Colagen în subendoteliul deteriorat

factorul von Willebrand

Fibrinogen

Fig. 24.7 Structura normală a trombocitelor. (5-HT = 5-hidroxitriptamina, serotonină; ADP = adenozin difosfat; ATP = adenozin trifosfat)

INVESTIGAREA BOLILOR SÂNGELE

Hemoleucograma completă

Pentru a obține o hemoleucogramă completă (FBC), sângele anticoagulat este procesat prin analizoare de sânge automate care folosesc o varietate de tehnologii (măsurarea particulelor, radiofrecvență și instrumente cu laser) pentru a măsura parametrii hematologici. Acestea includ numărul de celule circulante, proporția din volumul total de sânge ocupat de celule roșii (hematocritul, Hct) și indicii de celule roșii care oferă informații despre dimensiunea celulelor roșii (volumul mediu al celulelor, MCV) și cantitatea de hemoglobină prezentă în celulele roșii (hemoglobina medie a celulelor, MCH). Analizoarele de sânge pot diferenția tipurile de globule albe și pot oferi numărătoare automate de neutrofile, limfocite, monocite, eozinofile și bazofile. Este important de apreciat, totuși, că o serie de condiții pot duce la rezultate false (caseta 24.1). Intervalele de referință pentru o serie de parametri hematologici comuni la adulți sunt prezentate în Capitolul 29.

Examinarea filmului de sânge

Deși progresele tehnice ale analizoarelor de sânge complet au dus la mai puține probe de sânge care necesită examinare manuală, examinarea componentelor sanguine preparate pe o lamă de microscop („filmul de sânge”) poate furniza adesea informații valoroase (Caseta 24.2 și Fig. 24.8). Analizatorii nu pot identifica anomalii ale formei și conținutului globulelor roșii (de exemplu, corpurile Howell-Jolly, puntea bazofilă, paraziții malariei) sau nu pot defini complet celulele albe anormale, cum ar fi blaturile.

24.1 Rezultate FBC false de la autoanalizatoare

Examenul măduvei osoase

La adulți, măduva osoasă pentru examinare este de obicei obținută din creasta iliacă posterioară. După o anestezie locală, măduva poate fi aspirată din spațiul medular, colorată și examinată la microscop (aspirat de măduvă osoasă). În plus, un miez de os poate fi îndepărtat (biopsie cu trefina), fixat și decalcificat înainte ca secțiunile să fie tăiate pentru colorare (Fig. 24.9). Un aspirat de măduvă osoasă este utilizat pentru a evalua compoziția și morfologia celulelor hematopoietice sau a infiltratelor anormale. Pot fi efectuate investigații ulterioare, cum ar fi analiza markerilor de suprafață celulară (imunofenotipare), studii cromozomiale și moleculare pentru a evalua boala malignă sau cultura medulară pentru suspiciunea de tuberculoză. O biopsie cu trefina este superioară pentru evaluarea celularității măduvei, a fibrozei medulare și a infiltrației cu celule anormale, cum ar fi carcinomul metastatic.

Investigarea bolilor sângelui

24.2 Cum se interpretează apariția globulelor roșii

(DIC = coagulare intravasculară diseminată; HUS = sindrom hemolitic uremic; MCV = volumul mediu al celulei; TTP = purpură trombocitopenică trombotică)

Investigarea coagulării

Tulburări de sângerare

La pacienții cu dovezi clinice ale unei tulburări de sângerare (p. 991), sunt recomandate teste de screening (Caseta 24.3).

Testele de coagulare măsoară timpul până la formarea cheagurilor in vitro într-o probă de plasmă după ce procesul de coagulare este inițiat de activatori și calciu. Rezultatul probei de testat este comparat cu martorii normale. Calea factorului tisular („extrinsec”) (vezi Fig 24.6) este evaluată prin timpul de protrombină (PT), iar calea „intrinsecă” prin timpul de tromboplastină parțială activată (APTT), uneori cunoscut sub numele de timpul de tromboplastină parțială cu caolin (PTTK). Coagularea este întârziată de deficiențele factorilor de coagulare și de prezența inhibitorilor de coagulare, cum ar fi heparina. Intervalele de referință aproximative și cauzele anomaliilor sunt prezentate în Caseta 24.3. Dacă atât PT cât și APTT sunt prelungite, aceasta indică fie deficiența, fie inhibarea căii finale comune (care include factorii X, V, protrombină și fibrinogen) sau deficit global de factor de coagulare care implică mai mult de un factor, așa cum se întâmplă în coagularea intravasculară diseminată (DIC, pp. 201 și 1055). Alte teste specifice pot fi efectuate pe baza interpretării scenariului clinic și a rezultatelor acestor teste de screening. Un test de amestecare cu plasmă normală

24

E

Fig. 24.9 Aspirat și trepan de măduvă osoasă. A] Ac de biopsie Trephine. B] Aspectul macroscopic al unei biopsii de trepan. C] Aspectul microscopic al secțiunii colorate de trepan. D] Ac aspirat de măduvă osoasă. E] Aspect macroscopic colorat al aspiratului medular: frotiu (stânga) și dovleac (dreapta). F] Aspectul microscopic al particulelor de măduvă colorată și al urmei celulelor hematopoietice.

permite diferențierea între o deficiență a factorului de coagulare (timpul prelungit se corectează) și prezența unui inhibitor de coagulare (timpul prelungit nu se corectează); acesta din urmă poate fi chimic (heparine) sau un anticorp (cel mai adesea un anticoagulant lupus, dar ocazional un inhibitor specific al unuia dintre factorii de coagulare, de obicei factorul VIII). Boala Von Willebrand se poate prezenta cu un APTT normal; investigarea ulterioară a cazurilor suspecte este detaliată la pagina 1053.

Funcția trombocitelor a fost evaluată istoric prin timpul de sângerare, măsurat ca timpul de oprire a sângerării după o incizie standardizată. Cu toate acestea, majoritatea centrelor au abandonat utilizarea acestui test. Funcția trombocitelor poate fi evaluată in vitro prin măsurarea agregării ca răspuns la diferiți agoniști, cum ar fi adrenalina (epinefrina), colagenul, trombina și ADP, sau prin măsurarea constituenților granulelor intracelulare, de exemplu adenozin trifosfat (ATP)/ADP.

Testele de screening de coagulare sunt efectuate și la pacienții cu suspiciune de DIC, atunci când sunt consumați factori de coagulare și trombocite, rezultând trombocitopenie și PT și APTT prelungite. În plus, există dovezi ale coagulării active cu consumul de fibrinogen și generarea de produși de degradare a fibrinei (D-dimeri). Rețineți, totuși, că fibrinogenul este o proteină de fază acută care poate fi crescută și în cazul bolilor inflamatorii (p. 82).

Monitorizarea terapiei anticoagulante

Raportul internațional normalizat (INR) este validat doar pentru a evalua efectul terapeutic al anticoagulantelor cumarinice, inclusiv al warfarinei. INR este raportul dintre PT al pacientului și cel al unui control normal, ridicat la puterea indicelui internațional de sensibilitate al tromboplastinei utilizate în test (ISI, derivat prin comparație cu un material standard internațional de referință).

Monitorizarea terapiei cu heparină este, în general, necesară numai cu heparine nefracționate. Anticoagularea terapeutică prelungește APTT față de o probă martor cu un raport de aproximativ 1,5-2,5. Heparinele cu greutate moleculară mică au o doză atât de previzibilă

răspuns că monitorizarea efectului anticoagulant nu este necesară, cu excepția pacienților cu insuficiență renală (rata de filtrare glomerulară mai mică de 30 ml/min). Când este indicată monitorizarea, ar trebui utilizat un test de activitate anti-Xa mai degrabă decât APTT.

Tulburări trombotice

Măsurarea nivelurilor plasmatice ale D-dimerilor derivați din degradarea fibrinei este utilă pentru excluderea diagnosticului de tromboză venoasă activă la unii pacienți (vezi Fig. 24.15, p. 1010).

Există o varietate de teste care pot ajuta la explicarea tendinței subiacente la tromboză, în special tromboembolismul venos (trombofilie) (caseta 24.4). Exemple de posibile indicații pentru testare sunt date în Caseta 24.5. La majoritatea pacienților, rezultatele nu afectează managementul clinic (p. 1054), dar pot influența durata anticoagulării (de exemplu, anticorpii antifosfolipidici, p. 1055), pot justifica screening-ul familial în trombofiliile moștenite (p. 1054) sau pot sugera strategii suplimentare de management pentru a reduce riscul de tromboză (de exemplu, în boala mieloproliferală nocturnă și p. 1031). Anticoagulantele pot interfera cu unele dintre aceste teste; de exemplu, warfarina reduce nivelul proteinei C și S și afectează măsurarea anticoagulantului lupus, în timp ce heparina interferează cu antitrombina și

Investigații hematologice la bătrânețe

Numărul de celule sanguine și componentele filmului: nu sunt modificate în general doar de îmbătrânire, deși concentrațiile de hemoglobină scad odată cu creșterea în vârstă.

Raportul dintre celulele măduvei osoase și grăsimea măduvei: scăderi.

Neutrofile: menținute pe tot parcursul vieții, deși leucocitele pot fi mai puțin ușor mobilizate prin invazia bacteriană la bătrânețe.

Limfocite: compromise funcțional de vârstă din cauza unui defect legat de celulele T în imunitatea mediată de celule.

Factori de coagulare: fără modificări majore, deși deficiențe congenitale ușoare pot fi observate pentru prima dată la bătrânețe.

Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH): crescută peste intervalul de referință, dar de obicei în asociere cu o boală cronică sau subacută. La persoanele în vârstă cu adevărat sănătoase, gama ESR este foarte asemănătoare cu cea a persoanelor mai tinere.

teste de anticoagulant lupus. Prin urmare, aceste teste, atunci când sunt necesare, trebuie efectuate atunci când pacientul nu ia anticoagulante.

PREZENTAREA PROBLEME ÎN BOLILE DE SÂNGE

Anemie

Anemia se referă la o stare în care nivelul hemoglobinei din sânge este sub intervalul de referință adecvat pentru vârstă și sex. Alți factori, inclusiv sarcina și altitudinea, afectează, de asemenea, nivelul hemoglobinei și trebuie luați în considerare atunci când se analizează dacă o persoană are anemie. Caracteristicile clinice ale anemiei reflectă scăderea aportului de oxigen către țesuturi (p. 991). Un debut rapid al anemiei (de exemplu, din cauza pierderii de sânge) provoacă simptome mai profunde decât o anemie care se dezvoltă treptat. Persoanele cu boli cardiorespiratorii sunt mai susceptibile la simptomele anemiei.

Evaluarea clinică și investigarea anemiei ar trebui să evalueze severitatea acesteia și să definească cauza de bază (caseta 24.7).

Evaluare clinică

• Anemia prin deficit de fier (p. 1021) este cel mai frecvent tip de anemie la nivel mondial. Este importantă o istorie gastrointestinală amănunțită, căutând în special simptomele pierderii de sânge. Menoragie

este o cauză frecventă a anemiei la femeile aflate în premenopauză, așa că femeile ar trebui să fie întotdeauna întrebate despre menstruație.

Un istoric alimentar ar trebui să evalueze aportul de fier și folat, care pot deveni deficitare în comparație cu nevoile (de exemplu, în sarcină sau în perioadele de creștere rapidă; pp. 1025 și 125).

Antecedentele medicale pot dezvălui o boală despre care se știe că este asociată cu anemie, cum ar fi artrita reumatoidă (anemie de boală cronică) sau intervenții chirurgicale anterioare (de exemplu, rezecția stomacului sau a intestinului subțire, care poate duce la malabsorbția fierului și/sau a vitaminei B12).

Antecedentele familiale și originea etnică pot ridica suspiciunea de anemii hemolitice, cum ar fi hemoglobinopatiile și sferocitoza ereditară. Anemia pernicioasă poate fi, de asemenea, familială.

Un istoric de droguri poate dezvălui ingestia de medicamente care provoacă pierderi de sânge (de exemplu, aspirina și medicamente antiinflamatoare), hemoliză (de exemplu, sulfonamide) sau aplazie (de exemplu, cloramfenicol).

La examinare, precum și constatările fizice generale ale anemiei prezentate la pagina 991, pot exista constatări specifice legate de etiologia anemiei; de exemplu, un pacient poate avea o masă de fosă iliacă dreaptă din cauza unui carcinom cecal subiacent. Anemiile

hemolitice pot provoca icter. Deficitul de vitamina B12 poate fi asociat cu semne neurologice, inclusiv neuropatie periferică, demență și semne de degenerare combinată subacută a cordonului (p. 1025). Anemia cu celule falciforme (p. 1032) poate duce la ulcere ale picioarelor, accident vascular cerebral sau caracteristici ale hipertensiunii pulmonare. Anemia poate fi multifactoriala iar lipsa simptomelor si semnelor specifice nu exclude patologia silentioasa.

Investigatii

Schemele pentru investigarea anemiilor se bazează adesea pe dimensiunea globulelor roșii, care este cel mai precis indicată de MCV în FBC. De obicei, în prezența anemiei:

O MCV normală (anemie normocitară) sugerează fie pierderea acută de sânge, fie anemia bolii cronice (ACD) (Fig. 24.10).

O MCV scăzută (anemie microcitară) sugerează deficit de fier sau talasemie (vezi Fig. 24.10).

O MCV mare (anemie macrocitară) sugerează deficit de vitamina B12 sau folat sau mielodisplazie (Fig. 24.11).

Tipuri specifice de anemie și managementul lor sunt descrise mai târziu în acest capitol (p. 1021).

Hemoglobină ridicată

Pacienții cu hematocrit (Hct) crescut persistent (> 0,52 bărbați, > 0,48 femei) pentru mai mult de 2 luni trebuie investigați. Policitemia „adevărată” (sau eritrocitoză absolută) indică un exces de eritrocite, în timp ce policitemia „relativă” (sau „cu volum redus”) se datorează unei scăderi a volumului plasmatic. Cauzele sunt prezentate în Caseta 24.8.

Evaluare și investigații clinice

Se poate presupune că bărbații și femelele cu valori Hct de peste 0,60 și, respectiv, peste 0,56 au o eritrocitoză absolută. Un istoric și o examinare clinică vor identifica majoritatea pacienților cu policitemie secundară hipoxiei. Prezența hipertensiunii arteriale, a fumatului, a consumului excesiv de alcool și/sau a consumului de diuretice este în concordanță cu policitemie cu volum scăzut (sindromul Gaisbock). În policitemia rubra vera (PRV), o mutație a unei kinaze, JAK-2 V617F, se găsește în peste 90% din cazuri (p. 1049). Pacienții cu PRV au un risc crescut de tromboză arterială, în special accident vascular cerebral, și

tromboembolism venos. Ei pot avea, de asemenea, prurit acvagenic (mai rău după o baie fierbinte), hepatosplenomegalie și gută (datorită turnover-ului mare de celule roșii).

Dacă mutația JAK-2 este absentă și nu există o cauză secundară evidentă, este necesară o măsurare a masei celulelor roșii pentru a confirma o eritrocitoză absolută, urmată

Leucopenie (număr scăzut de celule albe)

O reducere a numărului total de globule albe circulante se numește leucopenie. Acest lucru se poate datora unei reduceri a tuturor tipurilor de celule albe sau a unor tipuri de celule individuale (de obicei neutrofile sau limfocite). Leucopenia poate apărea izolat sau ca parte a reducerii tuturor celor trei linii hematologice (pancitopenie; p. 1008).

Neutropenie

O reducere a numărului de neutrofile (de obicei mai puțin de 1,5 x 109/L, dar depinde de vârstă și rasă) se numește neutropenie. Principalele cauze sunt enumerate în Caseta 24.9. Neutropenia indusă de medicamente nu este neobișnuită (caseta 24.10). Manifestările clinice variază de la lipsa simptomelor până la sepsis copleșitor. Riscul de infecție bacteriană este legat de gradul de neutropenie, cu un număr mai mic de 0,5 x 109/L considerat a fi critic scăzut. Febra este prima și adesea singura manifestare a infecției. Poate fi prezentă o durere în gât, durere perianală sau inflamație a pielii. Lipsa neutrofilelor permite pacientului să devină septicemică și să fie șocată în câteva ore dacă nu se începe imediat terapia cu antibiotice. Managementul este discutat la pagina 302.

Limfopenie

Acesta este un număr absolut de limfocite mai mic de 1 x 109/L. Cauzele sunt prezentate în Caseta 24.9. Deși reducerile minore pot fi asimptomatice, deficiențele imunității mediate celular pot duce la infecții (cu organisme precum ciuperci, viruși și micobacterii) și o tendință la afecțiuni limfoide și alte boli maligne (în special cele asociate cu infecții virale, cum ar fi

24.9 Cum se interpretează rezultatele globulelor albe

Neutrofilele A

Neutrofilie

Infecție: bacteriană, fungică

Traume: intervenții chirurgicale, arsuri

Infarct: infarct miocardic, embolie pulmonară, criză de drepanocită

Inflamatii: guta, artrita reumatoida, colita ulcerativa, boala Crohn

Tumori maligne: tumori solide, limfom Hodgkin

Boală mieloproliferativă: policitemie, leucemie mieloidă cronică

Fiziologic: exerciții fizice, sarcină

Neutropenie

Infecție: virală, bacteriană (de exemplu, Salmonella), protozoală (de exemplu, malarie)

Medicamente: vezi Caseta 24.10

Autoimună: boala țesutului conjunctiv

Alcool

Infiltrarea măduvei osoase: leucemie, mielodisplazie

Congenital: sindromul Kostmann

Constituțional: descendență afro-caraibiană și din Orientul Mijlociu

Eozinofilele B

Eozinofilie

Alergie: febra fânului, astm, eczeme

Infecție: parazită

Hipersensibilitate la medicamente: de exemplu aur, sulfonamide

Vasculita, de exemplu sindromul Churg-Strauss, granulomatoza cu poliangeita (granulomatoza Wegener)

Boala țesutului conjunctiv: poliarterita nodoasă

Tumori maligne: tumori solide, limfoame

Tulburări primare ale măduvei osoase: tulburări mieloproliferative, sindrom hipereozinofil (HES), leucemie mieloidă acută

Bazofilele C

Bazofilia

Boală mieloproliferativă: policitemie, leucemie mieloidă cronică

Inflamaţie: hipersensibilitate acută, colită ulceroasă, boala Crohn

Deficit de fier

Monocitele D

Monocitoza

Infecție: bacteriană (de exemplu tuberculoză)

Inflamație: boala țesutului conjunctiv, colita ulceroasă, boala Crohn

Tumori maligne: tumori solide, leucemie mielomonocitară cronică

Limfocitele E

Limfocitoza

Infecție: virală, bacteriană (de exemplu Bordetella pertussis)

Boală limfoproliferativă: leucemie limfocitară cronică, limfom

Post-splenectomie

Limfopenie

Inflamație: boala țesutului conjunctiv

Limfom

Insuficiență renală

Sarcoidoza

Medicamente: corticosteroizi, citotoxice

Congenital: imunodeficiență combinată severă

infecție cu HIV

Virusul Epstein-Barr (EBV), virusul papiloma uman (HPV) și virusul herpes uman 8 (HHV-8)).

Leucocitoză (număr mare de celule albe)

O creștere a numărului total de globule albe circulante se numește leucocitoză. Acest lucru se datorează de obicei unei creșteri a unui anumit tip de celulă (vezi Caseta 24.9). Este important să ne dăm seama că o creștere a unui singur tip de globule albe (de exemplu, eozinofile sau monocite) poate să nu crească numărul total de celule albe (WCC) peste limita superioară a normalului și va fi evidentă numai dacă se examinează „diferențialul" numărului alb.

Neutrofilie

O creștere a numărului de neutrofile circulante se numește neutrofilie sau leucocitoză neutrofilă. Poate rezulta dintr-o productie crescuta de celule din maduva osoasa sau din redistribuirea din fondul marginal. Numărul normal de neutrofile depinde de vârstă, rasă și anumiți parametri fiziologici. În timpul sarcinii, nu numai că există o creștere a neutrofilelor, dar și forme mai timpurii, cum ar fi metamielocitele, pot fi găsite în sânge. Cauzele neutrofiliei sunt prezentate în Caseta 24.9.

Eozinofilie

Un număr mare de eozinofile mai mare de 0,5 x 109/L este de obicei secundar infecției (în special paraziți; p. 311), alergii (ex. eczeme, astm, reacții la medicamente; p. 89), tulburări imunologice (de ex. poliarterită, sarcoidoză) sau malignități (de ex. limfom box24) (ex. limfom24). De obicei, o astfel de eozinofilie este de scurtă durată.

În tulburările primare mai rare, există o eozinofilie persistent crescută, adesea clonală: de exemplu, în tulburările mieloproliferative, subtipurile de leucemie mieloidă acută și sindromul hipereozinofil idiopatic (HES). Recent, mutații specifice în genele receptorilor tirozin kinazei au fost găsite în unele eozinofilii primare (de exemplu, care provoacă rearanjamente ale receptorilor a și P sau c-kit a factorului de creștere derivați de trombocite), care permit diagnosticul și, în unele cazuri, terapia specifică cu inhibitori de tirozin kinază precum imatinib.

Infiltrarea cu eozinofile poate afecta multe organe (de exemplu, inima, plămânii, tractul gastrointestinal, pielea, sistemul musculo-scheletic); prin urmare, evaluarea eozinofiliei include nu numai identificarea oricărei cauze de bază și tratamentul adecvat al acesteia, ci și evaluarea oricărei leziuni de organ asociate.

Limfocitoza

O limfocitoză este o creștere a limfocitelor circulante peste cea așteptată pentru vârsta pacientului. La adulți, aceasta este mai mare de 3,5 x 109/L. Sugarii și copiii au un număr mai mare; ar trebui consultate intervalele de referință legate de vârstă. Cauzele sunt prezentate în Caseta 24.9; cea mai frecventă este infecția virală.

Limfadenopatie

Glandele limfatice mărite pot fi un indicator important al bolii hematologice, dar nu sunt neobișnuite ca reacție la infecție sau inflamație (Caseta 24.11). Locurile grupurilor de ganglioni limfatici și simptomele și semnele care pot ajuta la elucidarea cauzei de bază sunt prezentate la pagina 991. Ganglionii care se măresc ca răspuns la infecția sau inflamația locală („ganglionii reactivi") de obicei se extind rapid și sunt dureroase, în timp ce cei datorați bolii hematologice sunt mai frecvent nedureroase. Limfadenopatia localizată ar trebui să provoace căutarea unei surse de inflamație în zona de drenaj adecvată:

scalpul, urechea, gura, fața sau dinții pentru nodurile gâtului

sânul pentru ganglionii axilari

perineul sau organele genitale externe pentru ganglionii inghinali.

Limfadenopatia generalizată poate fi secundară infecției, bolii țesutului conjunctiv sau bolii extinse ale pielii, dar este mai probabil să semnifice o malignitate hematologică subiacentă. Scăderea în greutate și transpirațiile nocturne care pot necesita schimbarea hainelor de noapte sunt asociate cu afecțiuni maligne hematologice, în special limfom.

Investigațiile inițiale în limfadenopatie includ un FBC (pentru a detecta neutrofilia în infecție sau dovezi de boală hematologică), o VSH și o radiografie toracică (pentru a detecta limfadenopatia mediastinală). Dacă descoperirile sugerează malignitate, un ac de tăiere oficial sau excizie

Bacterian: streptococic, tuberculoză, bruceloză

Viral: virusul Epstein-Barr (EBV), virusul imunodeficienței umane (HIV)

Protozoare: toxoplasmoza

Fungice: histoplasmoză, coccidioidomicoză

Neoplazic

Primare: limfoame, leucemii

Secundar: plămân, sân, tiroidă, stomac

Tulburări ale țesutului conjunctiv

Artrita reumatoidă

Lupus eritematos sistemic (LES)

Sarcoidoza

Medicamente pentru amiloidoză

• Fenitoină

24

24.12 Cauzele splenomegaliei

Congestiv

Splenomegalie

Splina poate fi mărită din cauza implicării de către boala limfoproliferativă, reluarea hematopoiezei extramedulare în boala mieloproliferativă, creșterea activității reticulo-endoteliale în hemoliza autoimună, extinderea țesutului limfoid ca răspuns la infecții sau congestie vasculară ca urmare a hipertensiunii vasculare portale (1224). Hepatosplenomegalia sugerează boală limfo- sau mieloproliferativă, boală hepatică sau infiltrare (de exemplu, cu amiloid). Limfadenopatia asociată sugerează o boală limfoproliferativă. O splină mărită poate provoca disconfort abdominal, însoțit de dureri de spate și balonare abdominală din cauza compresiei stomacului. Infarctul splenic produce dureri abdominale severe care iradiază spre vârful umărului stâng, asociate cu o frecare a splinei la auscultare. Rareori, pot apărea rupturi spontane sau traumatice și sângerări.

Investigația ar trebui să se concentreze pe cauza suspectată. Imagistica splinei prin ultrasunete sau tomografie computerizată (CT) va detecta variații ale densității splinei, care pot fi o caracteristică a bolii limfoproliferative; permite, de asemenea, imagistica ficatului și a ganglionilor limfatici abdominali. Biopsia ganglionilor limfatici abdominali sau superficiali mariti poate oferi diagnosticul. O radiografie toracică sau CT a toracelui va detecta limfadenopatia mediastinală. Un FBC poate prezenta pancitopenie secundară hipersplenismului, atunci când splina mărită a devenit hiperactivă, distrugând celulele sanguine prematur. Dacă sunt prezente alte anomalii, cum ar fi limfocite anormale sau un film de sânge leucoeritroblastic, este indicată o examinare a măduvei osoase. Screeningul pentru boli infecțioase sau hepatice (p. 928) poate fi adecvat. Dacă toate investigațiile nu sunt utile, splenectomia poate fi diagnostică, dar este rareori efectuată în aceste circumstanțe.

Sângerare

Sângerarea normală este observată după intervenții chirurgicale și traume. Sângerarea patologică apare atunci când vasele structural anormale se rup sau când un vas este spart în prezența unui defect de hemostază. Acest lucru se poate datora unei deficiențe sau disfuncție a trombocitelor, a factorilor de coagulare sau, ocazional, a unei fibrinolize excesive, care se observă cel mai frecvent în urma trombolizei terapeutice (p. 596).

Evaluare clinică

Testele de sânge „de screening” (vezi Caseta 24.3, p. 1000) nu detectează în mod fiabil toate cauzele hemoragiilor patologice (de exemplu boala von Willebrand, scorbutul, anumite medicamente anticoagulante și cauzele purpurei enumerate în Caseta 24.13) și nu trebuie utilizate fără discriminare. O evaluare clinică atentă este cheia diagnosticului tulburărilor de sângerare (p. 1049). Este important să luați în considerare următoarele:

• Locul de sângerare. Sângerarea în mușchi și articulații, împreună cu hemoragia retroperitoneală și intracraniană, indică un defect probabil al factorilor de coagulare. Purpură, sângerare prelungită din tăieturi superficiale, epistaxis, hemoragie gastrointestinală sau

Hipertensiunea portală

• Ciroza

Ocluzia venei hepatice

Tromboza venă portă

Cardiac

• Insuficiență cardiacă congestivă cronică

Infecţios

Bacterian

Endocardita

Septicemie

Tuberculoză

Viral

hepatită

Epstein-Barr

Protozoare

Malarie*

Leishmanioza (kala-azar)*

Fungică

Histoplasmoza

• Stenoza sau malformatia
venei porte sau splenice

• Pericardită constrictivă

Bruceloză

Salmonella

• Citomegalovirus

• Tripanosomiaza

Tulburări inflamatorii/granulomatoase

Sindromul Felty în artrita reumatoidă

Sarcoidoza

eritematos sistemic

hematologic

Tulburări de celule roșii

Anemia megaloblastică • Sferocitoză ereditară

Hemoglobinopatii

Anemiile hemolitice autoimune

Tulburări mieloproliferative

leucemie mieloidă cronică*

Mielofibroza*

Neoplazic

Leucemii, inclusiv leucemie mieloidă cronică*

Alte boli maligne

• Cancer metastatic – rar

Bolile de depozitare lizozomiale

• boala Gaucher

Diverse

• Chisturi, amiloid, tireotoxicoză

* Cauzele splenomegaliei masive.

Policitemia rubra vera

Trombocitemie esențială

Limfoame

• boala Niemann-Pick

Este mai probabil ca menoragia să fie cauzată de trombocitopenie, o tulburare a funcției trombocitelor sau bolii von Willebrand. Sângerările recurente la un singur loc sugerează o anomalie structurală locală.

Durata istoriei. Este posibil să se evalueze dacă tulburarea este congenitală sau dobândită.

Cauze precipitante. Sângerarea care apare spontan indică un defect mai grav decât sângerarea care apare numai după traumatism.

Chirurgie. Întrebați despre operațiuni. Extracțiile dentare, amigdalectomia și circumcizia sunt teste stresante

sistemul hemostatic. Sângerarea imediată post-chirurgicală sugerează formarea defectuoasă a dopului trombocitar și hemostaza primară; hemoragia întârziată sugerează mai mult un defect de coagulare. La pacienții post-operatori, sângerarea persistentă dintr-

un singur loc este mai probabil să indice o sângerare chirurgicală decât o tulburare de sângerare.

Istoricul familiei. În timp ce un istoric familial pozitiv poate fi prezent la pacienții cu tulburări ereditare, absența rudelor afectate nu exclude o diateză hemoragică ereditară; aproximativ o treime din cazurile de hemofilie apar la indivizi fără antecedente familiale, iar deficiențele factorilor VII, X și XIII sunt moștenite recesiv. Tulburările recesive sunt mai frecvente în culturile în care există căsătorie consanguină.

Droguri. Trebuie determinată utilizarea medicamentelor antitrombotice, anticoagulante și fibrinolitice. Interacțiunile medicamentoase cu warfarina și trombocitopenia indusă de medicamente trebuie luate în considerare. Unele remedii „pe plante" pot duce la o diateză hemoragică.

Examenul clinic poate evidenția diferite modele de sângerare a pielii. Purpura petechială este o sângerare minoră în dermă, care este plată și nealbitoare (Fig. 24.13). Peteșiile se găsesc de obicei la pacienții cu trombocitopenie sau disfuncție trombocitară. Purpura palpabilă apare în vasculită. Echimoza sau vânătăile este o sângerare mai extinsă în straturile mai profunde ale pielii. Leziunile sunt inițial roșu închis sau violet, dar devin galbene pe măsură ce hemoglobina este degradată. Sângerarea retroperitoneală se prezintă cu un hematom de flanc. Telangiectazia buzelor și limbii indică telangiectazie hemoragică ereditară (p. 1049). Articulațiile trebuie examinate pentru semne de hemartroză. O examinare completă este importantă, deoarece poate oferi indicii despre o boală sistemică asociată subiacentă, cum ar fi o afecțiune hematologică sau de altă natură malignă, boală hepatică, insuficiență renală, boala țesutului conjunctiv și posibile cauze ale splenomegaliei.

Fig. 24.13 Purpura petechială.

Investigatii

Investigațiile de screening și interpretarea lor sunt descrise la pagina 999. Dacă pacientul are antecedente care sugerează puternic o tulburare de sângerare și toate testele preliminare de screening dau rezultate normale, trebuie efectuate investigații suplimentare, cum ar fi măsurarea factorului von Willebrand și evaluarea funcției trombocitelor (p. 1053).

Trombocitopenie (număr scăzut de trombocite)

Un număr redus de trombocite poate apărea prin unul dintre cele două mecanisme:

• producție scăzută sau anormală (insuficiență medulară și trombocitopatii ereditare)

Scăderea producției

Hipoplazia medulară

Sindroame de insuficiență medulară în copilărie, de exemplu: anemie Fanconi, diskratoză congenită, trombocitopenie amegacariocitară

Anemia aplastică idiopatică

Induse de medicamente: citotoxice, antimetaboliți

Boala grefă contra gazdă asociată transfuziei

Osteopetroza

Tulburări de stocare lizozomală, de exemplu boala Gaucher

Deficit hematinic

Deficit de vitamina B12 și/sau folat

(macro-)trombocitopatii familiale

Anomalii ale lanțului greu al miozinei, de exemplu sindromul Alport, sindromul Fechner

boala Bernard Soulier

Sindromul trombocitelor Montreal

Sindromul Wiskott-Aldrich (trombocite mici)

Consum crescut

Mecanisme imunitare

Idiopatică • Purpură post-transfuzională

purpură trombocitopenică* • Asociată cu medicamente,

Aloimun neonatal mai ales chinina si

trombocitopenie vancomicină

Activarea coagulării

• Coagulare intravasculară diseminată (vezi Caseta 24.70, p. 1056)

Regrupare mecanică

• Hipersplenism

Microangiopatii trombotice

Hemolitic uremic • Trombotic

sindromul purpurei trombocitopenice

Afecţiuni hepatice • Preeclampsie

Alţii

Trombocitopenia gestațională

Boala von Willebrand de tip 2B

„Afecțiunile asociate includ bolile vasculare de colagen (în special LES), malignitatea celulelor B, infecția cu HIV și sindromul antifosfolipidic.

• consum crescut după eliberarea în circulație (mediat imun, DIC sau sechestrare). Sângerarea spontană nu apare de obicei până când numărul de trombocite scade sub 20 x 109/L, cu excepția cazului în care funcția lor este compromisă. Purpura și vânătăile spontane sunt caracteristice, dar pot exista și sângerări orale, nazale, gastrointestinale sau genito-urinale. Trombocitopenia severă (< 10 x 109/L) poate duce la hemoragii retiniene și sângerări intracraniene potențial fatale, dar acest lucru este rar.

Investigațiile sunt îndreptate către posibilele cauze enumerate în Caseta 24.14. O peliculă de sânge este cea mai utilă investigație inițială. Examinarea măduvei osoase poate dezvălui creșterea megacariocitelor în cauzele consumative ale trombocitopeniei sau cauza de bază a insuficienței măduvei osoase în leucemie, anemie hipoplazică sau mielodisplazie.

Tratamentul (dacă este necesar) depinde de cauza de bază. Transfuzia de trombocite este rareori necesară și este de obicei limitată la pacienții cu insuficiență medulară și număr de trombocite sub 10 x 109/L sau la situații clinice cu hemoragie gravă reală sau prevăzută.

Trombocitoză (număr mare de trombocite)

Cel mai frecvent motiv pentru o creștere a numărului de trombocite este că este reactiv la un alt proces, cum ar fi infecția, boala țesutului conjunctiv, malignitatea, deficitul de fier, hemoliză acută sau sângerare gastrointestinală (Caseta 24.15). Caracteristicile clinice de prezentare sunt de obicei cele ale tulburării de bază, iar hemostaza este rareori afectată. Trombocitoza reactivă se distinge de tulburările mieloproliferative prin prezența trombocitelor mici uniforme, lipsa splenomegaliei și prezența unei tulburări asociate. Cheia diagnosticului este istoricul clinic și examinarea, combinate cu observarea numărului de trombocite în timp (trombocitoza reactivă se îmbunătățește odată cu rezolvarea cauzei de bază).

Trombocitele sunt un produs al unei clone de celule în expansiune anormală în tulburările mieloproliferative, leucemia mieloidă cronică și unele forme de mielodisplazie. Pacienții cu PRV, trombocitemie esențială și ocazional mielofibroză pot prezenta tromboză sau, rar, sângerare. Accidentul vascular cerebral și atacurile ischemice tranzitorii, amauroza fugace și digitalischemia sau gangrena sunt, de asemenea, caracteristici. În plus, pacienții cu tulburări mieloproliferative prezintă caracteristici precum mâncărime după expunerea la apă (prurit acvagenic), splenomegalie și tulburări sistemice.

Pancitopenie

Pancitopenia se referă la combinația de anemie, leucopenie și trombocitopenie. Se poate datora producției reduse de celule sanguine ca o consecință a suprimării sau infiltrării măduvei osoase, sau poate exista distrugere periferică sau reunirea splenică a celulelor mature. Cauzele sunt prezentate în Caseta 24.16. Un aspirat de măduvă osoasă și un trepan sunt de obicei necesare pentru a stabili diagnosticul.

Insuficiența măduvei osoase

• Anemie hipoplazică/aplastică (p. 1048): moștenită, idiopatică, virală, medicamente

Infiltrarea măduvei osoase

Sindromul hemofagocitar

Sindroame mielodisplazice

Hematopoieza ineficientă

Anemia megaloblastică

Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA)

Adunarea/distrugerea perifericelor

Hipersplenism: hipertensiune portală, sindrom Felty, malarie, mielofibroză

Lupus eritematos sistemic (LES)

Infecţie

Infecția este o complicație majoră a tulburărilor hematologice. Se referă la deficitul imunologic cauzat de boală în sine, sau tratamentul acesteia cu chimioterapie și/sau imunoterapie (pp. 1004 și 302).

Tromboza venoasa

Trombocitoză reactivă

Tulburări inflamatorii cronice

Boală malignă

Leziuni tisulare

Trombocitoză clonală

Mielofibroza

Sindroame mielodisplazice (RARS cu trombocitoză, sindrom 5 q-)

(PRV = policitemie rubra vera; RARS = anemie refractară cu sideroblaste)

În timp ce cea mai frecventă prezentare a bolii tromboembolice venoase (TEV) este cu tromboză venoasă profundă (TVP) a piciorului și/sau embolie pulmonară (PE; vezi și p. 721), principii similare se aplică manifestărilor mai rare, cum ar fi tromboza venă jugulară, TVP la nivelul membrului superior, tromboza sinusală cerebrală și tromboza venoasă intra-abdominală (p. 1247). sindromul Budd-Chiari p. 976).

TVP are o incidență anuală de aproximativ 1: 1000 în populațiile occidentale, iar mortalitatea cazurilor este de 1-3%. Este din ce în ce mai frecventă odată cu îmbătrânirea și multe dintre decese sunt legate de afecțiuni medicale coexistente, cum ar fi cancerul activ. Factorii de risc pentru TVP și EP sunt adesea prezenți (caseta 24.17). Figura 24.14 ilustrează unele dintre cauzele și consecințele bolii TEV.

Evaluare clinică

TVP la nivelul membrelor inferioare începe în mod caracteristic în venele distale, provocând durere, umflături, o creștere a temperaturii

Patologic

iatrogen

Hemoragia intracerebrală fatală este cea mai frecventă cauză de deces hemoragic la pacienții tratați cu warfarină

Masiv fatal post-mortem

embolie pulmonară

Vena cavă inferioară

Vena iliacă comună

Venele iliace externe și interne -

Hemoragia masivă poate complica terapia cu heparină. Acest lucru este deosebit de problematic la pacienții cu insuficiență renală în hemodializă

Lipsa IVC predispune la TVP la nivelul membrelor inferioare

Sindromul post-trombotic complică 30% din cazurile de TVP la nivelul membrelor inferioare. Cazurile severe sunt complicate de ulcerație

filtru IVC

Tromboza venă iliacă

Vena femurală comună

Vena femurală profundă

Vena femurală superficială

Vena poplitee

Vena gastronemiană

Sinusul mușchiului soleus

Vena tibială anterioară

Fig. 24.14 Cauzele și consecințele bolii tromboembolice venoase și tratamentul acesteia. (IVC = vena cavă inferioară)

Fig. 24.15 Investigarea suspectării trombozei venoase profunde. Probabilitatea pre-test este calculată în Caseta 24.18.

şi dilatarea venelor superficiale. Adesea, însă, simptomele și semnele sunt minime. Este de obicei unilateral, dar poate fi bilateral, iar cheagul se poate extinde proximal în vena cavă inferioară. TVP bilaterală este mai frecvent observată cu malignitate sau anomalii subiacente ale venei cave inferioare. Diagnosticul diferențial al tumefierii unilaterale a picioarelor include o ruptură spontană sau traumatică a mușchilor gambei sau o ruptură de chist Baker, ambele caracterizate prin debut brusc și sensibilitate localizată. Celulita infecțioasă se distinge de obicei prin eritem cutanat marcat și căldură localizată într-o zonă bine delimitată a piciorului și poate fi asociată cu o sursă evidentă de intrare a infecției (de exemplu mușcătura de insectă, ulcerul piciorului).

Factorii de risc pentru TVP trebuie luați în considerare (vezi Caseta 24.17), iar examinarea ar trebui să includă evaluarea malignității. Trebuie căutate simptomele și semnele PE (p. 721), în special la cei cu tromboză proximală; PE asimptomatică este considerată a fi prezentă la aproximativ 30% dintre pacienții cu TVP la nivelul membrelor inferioare.

Criteriile clinice pot fi utilizate pentru a clasifica pacienții în funcție de probabilitatea lor de TVP sau EP: de exemplu, prin utilizarea unor sisteme de notare precum scorul Wells (Caseta 24.18).

Investigatii

Figura 24.15 oferă un algoritm pentru investigarea TVP suspectată pe baza scorului inițial Wells. La pacienții cu o probabilitate scăzută („improbabilă”) de TVP înainte de testare, nivelurile D-dimerului pot fi măsurate; dacă acestea sunt normale, investigațiile suplimentare pentru TVP nu sunt necesare. La cei cu o probabilitate moderată sau mare („probabilă”) de TVP sau cu niveluri crescute de dimer D, diagnosticul obiectiv al TVP trebuie obținut folosind imagistica adecvată.

Ecografia de compresie este modalitatea imagistică de elecție în majoritatea centrelor. Are o sensibilitate pentru TVP proximală (cheag care implică vena poplitee sau mai sus) de 99,5%. Sensibilitatea și specificitatea sunt mai scăzute pentru diagnosticarea trombozei venoase de vițel. Venografia cu contrast este o alternativă care este acum rar folosită. La pacienții cu TVP dovedită, nu este necesară o imagistică suplimentară pentru a diagnostica

PE, cu excepția cazului în care se suspectează clinic PE masivă sau dacă există dificultăți respiratorii inexplicabile (p. 722).

Factorii predispozanți, în special malignitatea pelvină și cei enumerați în Caseta 24.17, ar trebui luați în considerare și

24.18 Predicția probabilității pre-test de tromboză venoasă profundă folosind scorul Wells*

ancheta urmata. La pacienții ocazional, pot fi luate în considerare investigații suplimentare pentru o afecțiune trombofilă subiacentă (vezi Casetele 24.4 și 24.5, p. 1001).

management

Tratamentul TVP piciorului include supraînălțare și analgezie. Tromboliza poate fi luată în considerare pentru TVP care amenință membrele, dar principalul tratament este anticoagularea cu heparină cu greutate moleculară mică (HBPM), urmată de un anticoagulant cumarinic, cum ar fi warfarina. O alternativă este inhibitorul Xa oral, rivaroxaban, care

EBM 24.19 Tratamentul tromboembolismului venos

„La pacienții cu cancer activ, tratamentul trombozei venoase profunde cu heparină cu greutate moleculară mică (HBPM) pentru

6 luni este superioară în prevenirea recurenței trombozei la HBPM pe perioadă scurtă, urmată de warfarină.

• Lee AY, et al. N Engl J Med 2003; 349(2):146-153.

are un debut rapid de acțiune și poate fi utilizat imediat de la diagnostic fără a fi nevoie de HBPM. Tratamentul TEV acut cu HBPM trebuie să continue cel puțin 5 zile. Dacă este introdusă o cumarină, heparina ar trebui să continue până când INR a fost în intervalul țintă (2-3; pp. 1000 și 1018) timp de 2 zile. Pacienții care au avut TVP și au o contraindicație puternică la anticoagulare și cei care, în ciuda anticoagulării terapeutice, continuă să aibă noi embolii pulmonare, ar trebui să li se introducă un filtru de vena cavă inferioară pentru a preveni EP care pune viața în pericol.

Durata optimă inițială a anticoagulării este între 6 săptămâni și 6 luni. Pacienții care au tromboză în prezența unui factor de risc temporar, care este apoi îndepărtat, pot fi tratați de obicei pe perioade mai scurte (de exemplu, 3 luni) decât cei care suferă de tromboză neprovocată. La pacienții cu cancer activ și TEV, există dovezi că HBPM ar trebui continuată timp de 6 luni, în loc să fie înlocuite cu o cumarină (Caseta 24.19). Dovezile indică faptul că

perioadele de anticoagulare mai mari de 6 luni nu modifică rata de recidivă după întreruperea tratamentului.

Recurența TVP este de aproximativ 2-3% pe an la pacienții care au un factor de risc medical temporar la prezentare și de aproximativ 8% pe an la cei cu TVP aparent neprovocată. Platourile de recidivă în jur de 30-40% la 5 ani. Sindromul post-trombotic se datorează leziunii valvelor venoase de către tromb. Are ca rezultat umflarea persistentă a picioarelor, greutatea și decolorarea. Cea mai severă complicație a acestui sindrom este ulcerația în jurul maleolei mediale.

PRODUSE SANGUEȘI ȘI TRANSFUZII

Transfuzia de sânge de la un donator neînrudit la un primitor implică inevitabil un anumit risc, inclusiv interacțiuni imunologice adverse între gazdă și sângele infuzat (p. 94) și transmiterea agenților infecțioși. Deși există multe indicații clinice convingătoare pentru transfuzia de componente sanguine, există și multe circumstanțe clinice în care transfuzia este convențională, dar dovezile pentru eficacitatea acesteia sunt limitate. În aceste situații, transfuzia alogenă poate fi evitată prin respectarea protocoalelor care recomandă utilizarea pragurilor scăzute ale hemoglobinei pentru transfuzia de celule roșii (Caseta 24.20), salvarea perioperatorie a sângelui și medicamentele antifibrinolitice.

Produse din sânge

Componentele sanguine sunt preparate din sânge integral recoltat de la donatori individuali și includ celule roșii, trombocite, plasmă și crioprecipitat (Caseta 24.22).

Derivații de plasmă sunt produse farmaceutice licențiate produse la scară din fabrică din volume mari de

EBM 24.20 Transfuzia de celule roșii la pacienții în stare critică

„O strategie restrictivă de transfuzie de celule roșii este cel puțin la fel de eficientă ca și posibil superioară unei strategii liberale de transfuzie la pacienții în stare critică. O strategie restrictivă permite transfuzia atunci când Hb este sub 70 g/L și menține Hb la 70-90 g/L, în timp ce o strategie liberală permite transfuzia când Hb este sub 100 g/L și menține Hb la 100-120 g/L.'

• Hebert PC, et al. N Eng J Med 1999; 340(6):409-417.

Pentru mai multe informații: - www.transfusionguidelines.org.uk

- www.learnbloodtransfusion.org.uk

EBM 24.21 Resuscitarea cu fluide la pacienții în stare critică

„La pacienții cu traumatisme, arsuri sau în urma unei intervenții chirurgicale, nu există dovezi că resuscitarea cu albumină sau alte soluții coloide reduce riscul de deces în comparație cu resuscitarea cu soluții cristaloide”.

• Perel P, Roberts I. Coloizi versus cristaloizi pentru resuscitarea fluidelor la pacientii critici. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2011, numărul 3. Art. nu. CD000567.

plasma umană obținută de la mulți oameni și tratată pentru a elimina infecția transmisibilă. Exemplele includ:

Factori de coagulare. Concentratele de factori VIII și IX sunt utilizate pentru tratamentul afecțiunilor precum hemofilia A, hemofilia B și boala von Willebrand. Factorii de coagulare obținuți prin tehnologia ADN-ului recombinant sunt acum preferați din cauza lipsei percepute de risc de infecție, dar produsele derivate din plasmă sunt încă utilizate în multe țări.

Imunoglobuline. Imunoglobulina intravenoasă (IVIgG) este administrată ca terapie de substituție regulată pentru a reduce complicațiile infecțioase la pacienții cu imunodeficiență. Un curs scurt, cu doze mari de IVIgG poate fi, de asemenea, eficient în unele tulburări imunologice, inclusiv trombocitopenia imună

(p. 1049) și sindromul Guillain-Barre (p. 1224). IVIgG poate provoca reacții acute și trebuie perfuzată strict conform informațiilor despre produs ale producătorului. Există un risc de disfuncție renală la pacienții susceptibili și, în aceste circumstanțe, sunt preferați produsele imunoglobuline care conțin zaharoză scăzută sau nu. Imunoglobulina antizosterică are un rol în profilaxia varicelei zosterice (p. 317). Imunoglobulina anti-Rhesus D este utilizată în timpul sarcinii pentru a preveni boala hemolitică a nou-născutului (vezi Caseta 24.24 de mai jos).

Albumina umana. Acesta este disponibil în două puncte forte. Soluția de 5% poate fi folosită ca fluid de resuscitare coloidală, dar nu este mai eficientă și este mai scumpă decât soluțiile cristaloide (Casa 24.21). Soluția de albumină umană 20% este utilizată în tratarea edemului hipoproteinemic în sindromul nefrotic (p. 476) și a ascitei în bolile hepatice cronice (p. 938). Este hiperoncotic și mărește volumul plasmatic cu mai mult decât cantitatea perfuzată.

Donarea de sânge

O aprovizionare sigură cu componente sanguine depinde de un sistem bine organizat, cu donații regulate de către persoane sănătoase, care nu prezintă un risc excesiv de infecții transmisibile în sânge (Fig. 24.16). Donările de sânge sunt obținute de

24

24.22 Componentele sanguine și utilizarea lor

fie venesecția unei unități de sânge integral sau colectarea unei anumite componente, cum ar fi trombocitele, prin afereză. În timpul aferezei, sângele donatorului este extras printr-un sistem închis într-o mașină care separă componentele prin centrifugare și colectează fracțiunea dorită într-o pungă, returnând restul sângelui donatorului. Fiecare donație trebuie să fie testată pentru hepatita B (HBV), hepatita C (VHC), HIV și acid nucleic și/sau anticorpi limfotrop al celulelor T umane (HTLV). Concentratele de trombocite pot fi testate pentru contaminarea bacteriană. Necesitatea altor teste microbiologice depinde de epidemiologia locală. De exemplu, testarea pentru Trypanosoma cruzi (boala Chagas; p. 360) este necesară în zonele din America de Sud și SUA unde infecția este predominantă; teste pentru virusul West Nile au fost necesare în SUA de când acest agent a devenit răspândit; plasma donată în Regatul Unit nu este utilizată în prezent pentru producerea de derivați plasmatici combinați, având în vedere preocupările legate de transmiterea variantei bolii Creutzfeldt-Jakob (vCJD; p. 1211).

Efectele adverse ale transfuziei

Moartea direct atribuită transfuziei este rară, la mai puțin de 0,3 la 100 000 de transfuzii. Cu toate acestea, simptome relativ minore ale reacțiilor la transfuzie (febră, mâncărime sau urticarie) apar în până la 3% din transfuzii, de obicei la pacienții care au avut transfuzii repetate. Orice simptome sau semne care apar în timpul unei transfuzii trebuie luate în serios, deoarece pot fi primele avertismente ale unei reacții grave. Figura 24.18 (p. 1016) prezintă simptomele și semnele, gestionarea și investigarea reacțiilor acute la componentele sanguine.

Incompatibilitate cu celule roșii

Membranele celulelor roșii din sânge conțin numeroase molecule de suprafață celulară care sunt potențial antigenice (vezi Fig. 24.4, p. 994). Antigenele ABO și Rh(D) sunt cele mai importante în transfuzia de rutină și practica antenatală.

Donator

iecruitment Selectie

Donare

Testează pentru:

HIV
HTLV
Hepatita B
Hepatita C
Sifilis
ABO + RhD Alte
grupe
sanguine
Anticorpi de celule roșii

Fracționare

35 de zile

Dezgheţ

Afereza trombocitară 1

Derivați plasmatici, de exemplu albumină, imunoglobuline

Trombocite reunite/afereză

plasma2

Procesul în componente sanguine

Se filtrează pentru a elimina leucocitele

24

Fig. 24.16 Donarea, prelucrarea și depozitarea sângelui. „Afereza trombocitară implică circularea sângelui donatorului printr-un separator de celule pentru a elimina trombocitele înainte de a returna donatorului alte componente ale sângelui. 2În Marea Britanie, plasma pentru fracţionare este importată ca măsură de precauţie împotriva variantei bolii Creutzfeldt-Jakob. (HIV = virusul imunodeficienței umane; HTLV = virusul limfotrop al celulelor T umane)

Grupele sanguine ABO

Frecvența antigenelor ABO variază între diferitele populații. Antigenele grupului sanguin ABO sunt lanțuri de oligozaharide care se proiectează de la suprafața celulelor roșii. Aceste lanțuri sunt atașate de proteine și lipide care se află în membrana celulelor roșii. Gena ABO codifică o glicoziltransferază care catalizează etapa finală în sinteza lanțului care are trei alele comune: A, B și O. Alela O codifică o enzimă inactivă, lăsând precursorul antigenului ABO (numit antigen H) nemodificat. Alelele A și B codifică enzime care diferă prin patru aminoacizi și, prin urmare, atașează diferite zaharuri la capătul lanțului. Indivizii sunt toleranți la propriile antigene ABO, dar nu suprimă clonele de celule B producând anticorpi împotriva antigenelor ABO pe care nu îi poartă ei înșiși (Casa 24.23). Prin urmare, ei sunt capabili să creeze un răspuns imun umoral la aceste antigene „străine”.

Transfuzie de celule roșii incompatibile cu ABO

Dacă celulele roșii ale unei grupe ABO incompatibile sunt transfuzate (în special dacă un primitor din grupul O este transfuzat cu celule roșii din grupa A, B sau AB), IgM anti-A, anti-B sau anti-AB al primitorului se leagă de celulele roșii transfuzate. Aceasta activează calea completă a complementului (p. 75), creând pori în membrana celulelor roșii și distrugând globulele roșii transfuzate în circulație (hemoliză intravasculară). Anafilatoxinele C3a și C5a, eliberate prin activarea complementului, eliberează citokine cum ar fi factorul de necroză tumorală (TNF), interleukina 1 (IL-1) și IL-8 și stimulează degranularea mastocitelor cu eliberarea de mediatori vasoactivi. Toate aceste substanțe pot duce la inflamație, creșterea permeabilității vasculare și hipotensiune arterială, care pot provoca, la rândul lor, șoc și insuficiență renală. Mediatorii inflamatori pot provoca, de asemenea, agregarea trombocitelor, edem peribronșic pulmonar și contracția mușchilor netezi. Aproximativ 20-30% din transfuziile incompatibile cu ABO provoacă un anumit grad de morbiditate, iar 5-10% cauzează sau contribuie la decesul unui pacient. Principalul motiv

pentru această morbiditate relativ scăzută este lipsa de potență a anticorpilor ABO la subiecții din grupa A sau B; chiar dacă receptorul este grupa O, cei foarte tineri sau foarte bătrâni au de obicei anticorpi mai slabi care nu duc la activarea unor cantități mari de complement.

Grupa sanguină Rhesus D și boala hemolitică a nou-născutului

Aproximativ 15% dintre caucazieni sunt Rhesus negativ; adică le lipsește antigenul de suprafață a celulelor roșii Rhesus D (RhD) (vezi Fig. 24.4, p. 994). În alte populații (de exemplu, în chinezi și bengalezi), doar 1-5% sunt Rhesus negativi. Indivizii RhD negativi nu produc în mod normal cantități substanțiale de anticorpi anti-RhD. Cu toate acestea, dacă celulele roșii RhD pozitive intră în circulația unui individ RhD negativ, se produc anticorpi IgG. Acest lucru poate apărea în timpul sarcinii dacă mama este expusă la celulele fetale prin hemoragie feto-maternă sau după transfuzie. Dacă o femeie este atât de sensibilizată, în timpul unei sarcini ulterioare, anticorpii anti-RhD pot traversa placenta; daca fatul este RhD pozitiv, poate rezulta hemoliza cu anemie fetala severa si hiperbilirubinemie. Acest lucru poate provoca leziuni neurologice severe sau deces din cauza bolii hemolitice a nou-născutului (HDN). Prin urmare, o femeie RhD negativ, care ulterior poate rămâne însărcinată, nu trebuie să fie niciodată transfuzată cu sânge RhD pozitiv.

La femeile RhD negative, administrarea imunoglobulinei anti-RhD (anti-D) perinatal poate bloca răspunsul imun la antigenul RhD pe celulele fetale și este singurul produs eficient pentru prevenirea dezvoltării anticorpilor Rhesus (Caseta 24.24).

HDN poate fi cauzată și de alți aloanticorpi împotriva antigenelor celulelor roșii, de obicei după sarcini sau transfuzii anterioare. Aceste antigene includ Rhc,

1 24.24 Grupele sanguine Rhesus D în sarcină

• Boala hemolitică a nou-născutului (HDN): apare atunci când mama are anticorpi IgG anti-eritrocite care traversează (12-16 săptămâni) și din nou la 28-34 săptămâni de gestație, fiecărei femei gravide trebuie trimisă o probă de sânge pentru

• Profilaxia cu imunoglobuline anti-D la o femeie însărcinată care este RhD negativă: profilaxia anti-D antenatală este oferită la 28-34 săptămâni gravidelor RhD negative care nu au dovezi de imunitate anti-D. Acest lucru previne formarea de anticorpi care ar putea cauza HDN. În urma livrării unui

72 de ore; un eșantion matern este verificat pentru a rămâne roșu fetal

antenatal (de exemplu, sângerare precoce). Dozele variază în funcție de

RhC, RhE, Rhe și sistemele antigene Kell, Kidd și Duffy. HDN poate apărea și dacă există incompatibilitate ABO feto-paternă, cel mai frecvent întâlnită la o mamă de grup O cu un făt

de grup A. Fătul este în general mai puțin afectat de incompatibilitatea ABO decât de nepotrivirea antigenului RhD, Rhc sau Kell.

Alte complicații imunologice ale transfuziei

Complicațiile rare, dar grave, includ leziunea pulmonară asociată transfuziei (TRALI) și boala grefă contra gazdă asociată transfuziei (TA GVHD). Acesta din urmă apare atunci când există partajarea unui haplotip de antigen leucocitar uman (HLA) între donor și primitor, ceea ce permite limfocitelor transfuzate să grefeze, să prolifereze și să recunoască receptorul ca străin, rezultând în GVHD acută (p. 1017). Prevenirea este prin iradierea cu raze gamma sau X a componentelor sanguine înainte de administrarea acestora pentru a preveni proliferarea limfocitelor. Cei cu risc de TA GVHD care trebuie să primească componente sanguine iradiate includ: pacienții cu imunodeficiențe congenitale ale celulelor T sau limfom Hodgkin; pacienți cu anemie aplastică care primesc terapie imunosupresoare cu globulină antitimocitară; primitorii de transplanturi de celule stem hematopoietice sau de sânge de la un membru al familiei; nou-născuții care au primit o transfuzie intrauterină; și pacienții care iau medicamente de suprimare a limfocitelor T, cum ar fi fludarabina și alți analogi de purină.

Infecție transmisă prin transfuzie

În ultimii 30 de ani, HBV, HIV-1 și HCV au fost identificate și au fost introduse teste eficiente pentru a detecta și exclude donațiile infectate. Acolo unde sângele provine de la donatori „siguri” și testat corect, riscul actual ca o unitate donată să fie infecțioasă este foarte mic. Până în 2010, în Marea Britanie, șansa estimată ca o unitate de sânge de la un donator „sigur” să transmită unul dintre virusurile pentru care sângele este testat era de 1 din 6,4 milioane de unități pentru HIV-1, 1 din 100 de milioane pentru HCV și 1 din 1,4 milioane pentru HBV. Cu toate acestea, unii pacienți care au primit transfuzii înainte ca aceste teste să fie disponibile au suferit consecințe grave din cauza infecției; aceasta servește ca un memento pentru a evita transfuzia neesențială,

vCJD este o boală prionică umană legată de encefalita spongiformă bovină (ESB; p. 1211). Riscul ca un primitor să dobândească agentul vCJD dintr-o transfuzie este incert, dar dintre 16 primitori de sânge de la donatori care au dezvoltat ulterior boala, 3 au murit cu vCJD clinic și altul 1 a avut caracteristici patologice post-mortem ale infecției.

Contaminarea bacteriană a unei componente a sângelui - de obicei trombocite - este extrem de rară (de exemplu, nu există rapoarte în Marea Britanie nici în 2010, nici în 2011), dar poate duce la bacteriemie/septicemie severă la primitor.

Proceduri de transfuzie sigure

Transfuzia propusă și orice alternative trebuie discutate cu pacientul sau, dacă acest lucru nu este posibil, cu o rudă, iar acest lucru trebuie documentat. Unii pacienți, de exemplu,

Martorii lui Iehova, pot refuza transfuzia și necesită un tratament specializat pentru a supraviețui anemiei profunde după pierderea de sânge.

Testarea pre-transfuzie

Pentru a se asigura că celulele roșii furnizate pentru transfuzie sunt compatibile cu destinatarul vizat, laboratorul de transfuzii va efectua fie o procedură de „grup și screening”, fie o „potrivire încrucișată”. În cadrul procedurii de grup și screening, celulele roșii din proba de sânge a pacientului sunt testate pentru a determina tipul ABO și RhD, iar serul pacientului este, de asemenea, testat împotriva unei game de celule roșii care exprimă cei mai importanți antigeni pentru a detecta orice anticorpi de celule roșii. Orice anticorp detectat poate fi identificat prin testare ulterioară, astfel încât unitățile de celule roșii care nu au antigenul corespunzător pot fi selectate. Proba pacientului poate fi păstrată în laborator până la o săptămână, astfel încât banca de sânge din spital să poată pregăti rapid sânge compatibil fără a fi nevoie de o altă probă de pacient. Potrivirea încrucișată convențională constă în screening-ul grupului și al anticorpilor, urmat de confirmarea directă a compatibilității unităților individuale de celule roșii cu serul pacientului. Potrivirea încrucișată completă durează aproximativ 45 de minute dacă nu sunt prezenți anticorpi de celule roșii, dar poate necesita ore dacă un pacient are mai mulți anticorpi.

Sângele poate fi furnizat prin „problemă electronică”, fără a fi nevoie de compatibilitate încrucișată, dacă sistemul informatic al laboratorului arată că grupele ABO și RhD ale pacientului au fost identificate și confirmate în două ocazii separate, iar screening-ul anticorpilor acestora este negativ.

Proceduri la pat pentru transfuzii sigure

Erorile care conduc la pacienții să primească sânge greșit sunt o cauză importantă care poate fi evitată de mortalitate și morbiditate. Cele mai multe transfuzii incompatibile rezultă din nerespectarea procedurilor standard de prelevare a probelor de sânge etichetate corect de la pacient și de a se asigura că pachetul corect de componentă sanguină este transfuzat pacientului vizat. În Marea Britanie, în 2011, au existat 247 de rapoarte de transfuzie a unei componente sanguine incorecte (8 la 100 000 de unități transfuzate). Fiecare spital în care se face transfuzii de sânge trebuie să aibă o politică scrisă privind transfuziile, utilizată de către tot personalul care comandă, verifică sau administrează produse din sânge (Fig. 24.17). Managementul reacțiilor suspectate de transfuzie este prezentat în Figura 24.18.

Prelevarea de sânge pentru testarea pre-transfuzie

Identificați pozitiv pacientul la pat

1 Etichetați tubul de probă și completați formularul de solicitare clar și precis după identificarea pacientului

Nu scrieți formulare și etichete în avans

Administrarea de sânge

Verificați eticheta de compatibilitate de pe pachet pe brățarea pacientului

Pachetă de sânge

Bratara pacientului

Identificați pozitiv pacientul la patul Asigurați-vă că identificarea fiecărui pachet de sânge se potrivește cu identificarea pacientului

Verificați dacă grupurile ABO și RhD ale fiecărui pachet sunt compatibile cu cele ale pacientului

Verificați fiecare pachet pentru dovezi de deteriorare

Dacă aveți îndoieli, nu utilizați și reveniți la banca de sânge

Nume

Forname

— Data nașterii — Identificator unic/, număr spital

Completați formularele care documentează transfuzia fiecărui pachet

Implicați întotdeauna pacientul, cerându-i să-și precizeze numele și data nașterii, acolo unde este posibil

Păstrarea înregistrărilor

Înregistrați în notele pacientului motivul transfuziei, produsul administrat, doza, orice reacții adverse și răspunsul clinic

Observatii

Transfuziile trebuie administrate numai atunci când pacientul poate fi observat

Tensiunea arterială, pulsul și temperatura trebuie monitorizate înainte și la 15 minute după începerea fiecărui pachet

eu

la pacienții conștienți, sunt necesare observații suplimentare doar dacă pacientul prezintă simptome sau semne de reacție

La pacienții inconștienți, verificați pulsul și temperatura la intervale în timpul transfuziei

Semnele de sângerare anormală în timpul transfuziei se pot datora coagulării intravasculare diseminate care rezultă dintr-o reacție hemolitică acută

Fig. 24.17 Proceduri la pat pentru transfuzii de sânge sigure. Siguranța pacientului depinde de respectarea procedurilor standard de prelevare a probelor pentru testarea compatibilității, administrarea sângelui, păstrarea înregistrărilor și observații.

Fig. 24.18 Investigarea și managementul reacțiilor acute de transfuzie. * Folosiți doza adecvată mărimii la copii. (ARDS = sindrom de detresă respiratorie acută; DIC = coagulare intravasculară diseminată; FBC = hemoleucograma completă)

TRANSPLANT DE CELULE STEM HEMATOPEOICE

Transplantul de celule stem hematopoietice (HSCT) a oferit singura speranță de „vindecare" într-o varietate de afecțiuni hematologice și non-hematologice (caseta 24.25). Pe măsură ce tratamentul standard se îmbunătățește, indicațiile pentru HSCT sunt rafinate și extinse, deși utilizarea sa rămâne cea mai frecventă în afecțiunile maligne hematologice. Tipul de HSCT este definit în funcție de donator și sursa de celule stem:

În HSCT alogenă, celulele stem provin de la un donator

- fie înrudit (de obicei, un frate identic cu HLA), fie un donator voluntar neînrudit (VUD) strâns potrivit cu HLA.

Într-un transplant autolog, celulele stem sunt recoltate de la pacient și stocate în faza de vapori a azotului lichid până când este necesar. Celulele stem pot fi recoltate din măduva osoasă sau din sânge.

HSCT alogen

Măduva osoasă sănătoasă sau celulele stem sanguine de la un donator sunt perfuzate intravenos în primitor, care a fost „condiționat" corespunzător. Tratamentul de condiționare (chimioterapie cu sau fără radioterapie) distruge celulele maligne și imunodeprima primitorul, precum și ablația țesuturilor hematopoietice ale primitorului (mieloablația). Celulele donatoare perfuzate „acasă" în măduvă, grefează și produc suficiente eritrocite, granulocite și trombocite pentru nevoile pacientului după aproximativ 3-4 săptămâni. În această perioadă de aplazie, pacienții sunt expuși riscului de infecție și sângerare și necesită îngrijire de susținere intensivă, așa cum este descris la pagina 1038. Poate dura câțiva ani pentru a-și redobândi funcția imunologică normală și pacienții rămân expuși riscului de infecții oportuniste, în special în primul an.

Un avantaj al primirii de celule stem donatoare alogene este că sistemul imunitar al donatorului poate recunoaște celulele maligne reziduale ale primitorului și le poate distruge. Acest efect imunologic „grefă versus boală" este un instrument puternic împotriva multor tumori hematologice și poate fi stimulat după transplant prin perfuzia de celule T prelevate de la donator, așa-numita perfuzie cu limfocite ale donatorului (DLI).

O morbiditate și mortalitate considerabilă sunt asociate cu HSCT. Cele mai bune rezultate se obțin cu boală reziduală minimă și la cei sub 20 de ani care au un frate donator HLA-identic. HSCT de intensitate redusă a permis tratamentul pacienților mai în vârstă sau mai puțin apți. În această formă de transplant, mai degrabă decât utilizarea condiționării foarte intensive care provoacă morbiditate din

Indicații pentru HSCT alogene

Tulburări neoplazice care afectează compartimentele celulelor stem (de exemplu, leucemii)

Eșecul hematopoiezei (de exemplu, anemie aplastică)

Defecte majore moștenite în producția de celule sanguine (de exemplu, talasemie, boli de imunodeficiență)

Erorile înnăscute ale metabolismului cu enzime lipsă sau leziuni ale liniilor celulare ale organelor, doze relativ mici de medicamente, cum ar fi fludarabina și ciclofosfamida, sunt folosite pentru a imunosuprima primitorul și pentru a permite grefarea celulelor stem donatorului. Sistemul imunitar al donatorului în curs de dezvoltare elimină apoi celulele maligne prin efectul „grefă versus boală", care poate fi stimulat prin utilizarea electivă a infuziilor de celule T donatoare după transplant.

Complicații

Acestea sunt prezentate în casetele 24.26 și 24.27. Riscurile și rezultatele transplantului depind de mai mulți factori legați de pacient și de boală. În general, 25% mor din cauza complicațiilor legate de procedură, cum ar fi infecția și GVHD, și rămâne un risc semnificativ

de recidivă a malignității hematologice. Supraviețuirea pe termen lung pentru pacienții supuși HSCT alogenic în leucemia acută este de aproximativ 50%.

Boala grefă contra gazdă

Boala grefă contra gazdă (GVHD) este cauzată de activitatea citotoxică a limfocitelor T donatoare care devin

(GVHD = boala grefă contra gazdă; PCR = reacție în lanț a polimerazei)

sensibilizat la noua lor gazdă, considerând-o străină. Acest lucru poate provoca fie o formă acută, fie o formă cronică de GVHD.

GVHD acută apare în primele 100 de zile după transplant la aproximativ o treime dintre pacienți. Poate afecta pielea, provocând erupții cutanate, ficatul, provocând icter și intestinul, provocând diaree și poate varia de la ușoară la letală. Prevenirea include potrivirea HLA a donatorului, medicamente imunosupresoare, inclusiv metotrexat, ciclosporină, alemtuzumab sau globulină antitimocitară. Prezentările severe sunt foarte greu de controlat și, în ciuda dozelor mari de corticosteroizi, pot duce la deces.

GVHD cronică poate urma GVHD acută sau poate apărea independent; apare mai târziu decât GVHD acută. Adesea seamănă cu o tulburare a țesutului conjunctiv și prezintă un risc crescut de infecție, deși în cazurile ușoare erupția cutanată poate fi singura manifestare. GVHD cronică este de obicei tratată cu corticosteroizi și imunosupresia prelungită cu, de exemplu, ciclosporină. Cu toate acestea, asociate cu GVHD cronică sunt efectul grefă versus leucemie și o rată mai mică de recidivă a malignității de bază.

HSCT autolog

Această procedură poate fi utilizată și în afecțiunile maligne hematologice. Celulele stem proprii ale pacientului din sânge sau măduvă sunt mai întâi recoltate și congelate. După condiționarea terapiei mieloablative, celulele stem autologe sunt reinfuzate în fluxul sanguin pentru a salva pacientul de afectarea măduvei și aplazie cauzate de chimioterapie. HSCT autolog poate fi utilizat pentru tulburări care nu implică în principal țesuturile hematopoietice sau la pacienții la care s-au obținut remisiuni foarte bune. Sursa preferată de celule stem pentru transplanturile autologe este sângele periferic. Aceste celule stem se grefează mai repede, recuperarea măduvei având loc în 2-3 săptămâni. Nu există niciun risc de GVHD și nu este necesară imunodepresia. Astfel, transplantul de celule stem autologe are o rată mai mică de mortalitate legată de procedură decât HSCT alogenă de aproximativ 5%, dar există o rată mai mare de recurență a malignității. Dacă celulele stem trebuie tratate (purjate) în încercarea de a elimina orice celule maligne reziduale rămâne controversată.

TERAPIA ANTICOAGULANTE SI ANTITROMBOTICE

Există numeroase indicații pentru medicamentele anticoagulante și antitrombotice (Caseta 24.28). Principiile directoare sunt prezentate aici, dar managementul în indicații specifice este discutat în altă parte a cărții. În linii mari, medicamentele antiagregante plachetare sunt de o mai mare eficacitate în prevenirea trombozei arteriale și de mai puțină valoare în prevenirea TEV. Astfel, agenții antiplachetari, cum ar fi aspirina și clopidogrelul, sunt medicamentele de elecție în evenimentele coronariene acute și în boala cerebrovasculară ischemică, în timp ce warfarina și alte anticoagulante sunt favorizate în TEV. În unele situații extrem de protrombotice, cum ar fi stentarea arterei coronare, se utilizează o combinație de medicamente anticoagulante și antiplachetare.

În practica clinică se utilizează o serie de medicamente anticoagulante și antitrombotice (Caseta 24.29). Agenții mai noi permit o anticoagulare previzibilă fără a fi necesară monitorizarea frecventă și titrarea dozei. Deși warfarină

Heparină/HBPM

Prevenirea și tratamentul TEV

Intervenție coronariană percutanată

Post-tromboliza pentru Ml

Angina pectorală instabilă

Unda non-Q Ml

Ocluzie arterială periferică acută

Bypass cardiopulmonar

Hemodializa si hemofiltrare

Cumarine (warfarină etc.)

Prevenirea și tratamentul TEV

Embolie arterială

Fibrilație atrială cu factori specifici de risc de accident vascular cerebral (pag. 562)

Tromb mural mobil post-IM

Ml anterior extins

Cardiomiopatie dilatată

Cardioversie

AVC ischemic în sindromul antifosfolipidic

Stenoza mitrală și insuficiența mitrală cu fibrilație atrială

Tromboză venoasă recurentă în timpul tratamentului cu warfarină

Valve cardiace protetice mecanice

Rivaroxaban

Prevenirea și tratamentul TEV

Fibrilație atrială cu factor de risc pentru AVC

Dabigatran etexilat

Prevenirea TEV

Fibrilație atrială cu factori de risc pentru AVC

Apixaban

- **Prevenirea TEV**

(INR = raportul internațional normalizat; HBPM = heparină cu greutate moleculară mică; Ml = infarct miocardic; TEV = tromboembolism venos)

rămâne principala bază pentru anticoagularea orală, anticoagulantele orale mai noi (dabigatran, rivaroxaban și apixaban), care pot fi administrate în doze fixe cu efecte previzibile și fără nevoie de monitorizare, au fost acum aprobate pentru prevenirea TEV perioperatorie, tratamentul TEV stabilit și prevenirea AVC cardioembolic la pacienții cu fibrila atrială.

Heparine

Heparina nefracționată (HNF) și heparinele cu greutate moleculară mică (HBPM) acționează ambele prin legarea printr-o pentazaharidă specifică la antitrombină care potențează activitatea sa anticoagulantă naturală (vezi Fig. 24.6, p. 996). Clivarea crescută a proteazelor activate, în special a factorului Xa și a trombinei (Ila), reprezintă efectul anticoagulant. HBPM măresc de preferință activitatea antitrombinei împotriva factorului Xa. Pentru indicațiile autorizate, HBPM sunt cel puțin la fel de eficiente ca HNF, dar au câteva avantaje:

- HBPM sunt aproape 100% biodisponibile și, prin urmare,
produc o anticoagulare fiabilă, dependentă de doză.

24.29 Moduri de acțiune ale medicamentelor anticoagulante și antitrombotice

HBPM nu necesită monitorizarea efectului lor anticoagulant (cu excepția, eventual, la pacienții cu greutate corporală foarte mică și cu o rată de filtrare glomerulară sub 30 ml/min).

HBPM au un timp de înjumătățire de aproximativ 4 ore atunci când sunt administrate subcutanat, comparativ cu 1 oră pentru HNF. Aceasta permite dozarea o dată pe zi pe cale subcutanată, mai degrabă decât perfuzia intravenoasă continuă terapeutică sau administrarea subcutanată profilactică de două ori pe zi necesară pentru HNF.

În timp ce ratele de sângerare sunt similare între produse, riscul de osteoporoză și trombocitopenie indusă de heparină este mult mai scăzut pentru HBPM.

Cu toate acestea, HNF este mai complet inversată de sulfatul de protamina în cazul sângerării și la sfârșitul bypass-ului cardiopulmonar, pentru care HNF rămâne medicamentul de elecție.

HBPM sunt utilizate pe scară largă pentru prevenirea și tratamentul TEV, gestionarea sindroamelor coronariene acute și pentru majoritatea celorlalte scenarii enumerate în Caseta 24.28. În unele situații, HNF este încă favorizată de unii clinicieni, deși există puține dovezi că este avantajoasă, cu excepția cazului în care este necesară o reversibilitate rapidă. UFH este utilă la pacienții cu risc crescut de sângerare: de exemplu, cei care au ulcerație peptică sau pot necesita intervenții chirurgicale. Este, de asemenea, favorizată în tratamentul tromboembolismului care pune viața în pericol: de exemplu, EP majoră cu hipoxemie semnificativă, hipotensiune arterială și încordare cardiacă pe partea dreaptă. În această situație, HNF se începe cu o doză intravenoasă de încărcare de 80 U/kg, urmată de o perfuzie continuă de 18 U/kg/h inițial. Nivelul anticoagulării trebuie evaluat de APTT după 6 ore și, dacă este satisfăcător, de două ori pe zi după aceea. De obicei, se urmărește un pacient APTT care este de 1,5-2,5 ori timpul de control al testului.

Trombocitopenia indusă de heparină Trombocitopenia indusă de heparină (HIT) este o complicație rară a terapiei cu heparină, cauzată de inducerea anticorpilor anti-heparină/PF4 care se leagă și activează trombocitele prin intermediul unui receptor Fc. Aceasta are ca rezultat activarea trombocitelor și o stare protrombotică, cu o trombocitopenie paradoxală. HIT este mai frecventă la pacienții chirurgicali decât la pacienții medicali (în special la pacienții cardiaci și ortopedici), cu utilizarea HNF mai degrabă decât HBPM și cu doze mai mari de heparină.

Caracteristici clinice

Pacienții prezintă, de obicei, la 5-14 zile după începerea tratamentului cu heparină, o scădere a numărului de trombocite de peste 30% față de valoarea inițială. Numărul poate fi încă în intervalul de referință. Pot fi asimptomatici sau pot dezvolta tromboză venoasă sau arterială și leziuni ale pielii, inclusiv necroză cutanată evidentă. Pacienții afectați se pot plânge de durere sau mâncărime la locurile de injectare și de simptome sistemice, cum ar fi frison, după injecțiile cu heparină. Pacienții care au primit heparină în ultimele 100 de zile și

care au preformați anticorpi pot dezvolta simptome sistemice acute și o scădere bruscă a numărului de trombocite în primele 24 de ore după reexpunere.

Investigatii

Probabilitatea diagnosticului pre-test este evaluată folosind sistemul de scor 4Ts. Aceasta atribuie un scor pe baza:

trombocitopenia

momentul scăderii numărului de trombocite

prezența unei noi tromboze

probabilitatea unei alte cauze pentru trombocitopenie.

Persoanele cu risc scăzut nu au nevoie de alte teste; cei cu scoruri de probabilitate intermediare și ridicate ar trebui să aibă diagnosticul confirmat sau infirmat utilizând un test imunosorbent legat de enzime anti-PF4 (ELISA).

management

Administrarea heparinei trebuie întreruptă de îndată ce HIT este diagnosticată și trebuie înlocuit un anticoagulant alternativ care nu reacționează încrucișat cu anticorpul. Argatroban (un inhibitor direct al trombinei) și danaparoid (un analog al heparinei) sunt autorizate pentru utilizare în Marea Britanie. La pacienții asimptomatici cu HIT care nu primesc un anticoagulant alternativ, aproximativ 50% vor susține o tromboză în următoarele 30 de zile. Pacienții cu tromboză stabilită au un prognostic prost.

Cumarinele

Deși în întreaga lume sunt utilizați mai multe anticoagulante cumarinice, warfarina este cea mai comună.

Cumarinele inhibă carboxilarea post-translațională dependentă de vitamina K a factorilor II, VII, IX și X din ficat. Acest lucru duce la anticoagulare din cauza unei deficiențe efective a acestor factori. Acest lucru este monitorizat de INR, un test standardizat bazat pe măsurarea timpului de protrombină (p. 1000). Valorile țintă INR recomandate pentru indicații specifice sunt prezentate în Caseta 24.28.

Anticoagularea cu warfarină durează de obicei 3-5 zile pentru a se stabili, chiar și folosind dozele de încărcare inițiale. Pacienții care necesită inițierea rapidă a terapiei pot primi doze de inițiere mai mari de warfarină. Un regim tipic în această situație este de a administra 10

mg warfarină în prima și a doua zi, cu 5 mg în a treia zi; dozele ulterioare sunt titrate în funcție de INR. Pacienților fără nevoie urgentă de anticoagulare (de exemplu, fibrilație atrială) li se poate introduce warfarină lent utilizând doze mai mici. Regimurile cu doze mici sunt asociate cu un risc mai mic ca pacientul să dezvolte un INR supraterapeutic și, prin urmare, un risc mai scăzut de sângerare. Durata terapiei cu warfarină depinde de indicația clinică și, în timp ce tratamentul TVP sau pregătirea pentru cardioversie necesită o durată limitată, anticoagularea pentru prevenirea accidentului vascular cerebral cardioembolic în fibrilația atrială sau a bolii valvelor cardiace este pe termen lung.

Problemele majore cu warfarina sunt:

o fereastră terapeutică îngustă

metabolismul care este afectat de mulți factori

numeroase interacțiuni medicamentoase.

Interacțiunile medicamentoase sunt frecvente prin legarea proteinelor și metabolismul de către sistemul citocromului P450. Diferențele inter-individuale în dozele de warfarină necesare pentru a obține un INR terapeutic sunt explicate în principal de polimorfismele care apar în mod natural în genele CYP2C9 și VKORC1 și de aportul alimentar de vitamina K.

Sângerarea majoră este cel mai frecvent efect secundar grav al warfarinei și apare la 1-2% dintre pacienți în fiecare an. Hemoragia fatală, cel mai frecvent intracraniană, apare în aproximativ 0,25% pe an. Există sisteme de scor care prezic riscul anual de sângerare și acestea pot fi utilizate pentru a ajuta la compararea riscurilor și beneficiilor warfarinei pentru un pacient individual (Caseta 24.30). Există, de asemenea, unele contraindicații specifice pentru anticoagulare

Cum se evaluează riscurile anticoagulantei

Intervenții chirurgicale recente, în special la ochi sau SNC

Stare de hemoragie preexistentă, de exemplu boală hepatică, hemofilie, trombocitopenie

Leziuni structurale preexistente, de exemplu ulcer peptic

Hemoragie cerebrală sau gastrointestinală recentă

Hipertensiune arterială necontrolată

Deficiență cognitivă

Căderi frecvente

Scorul de risc de sângerare

Vârsta > 65 de ani (1 punct)

Sângerare gastrointestinală anterioară (1 punct)

Lovitură anterioară (1 punct)

Boală medicală (1 punct)

Infarct miocardic recent

Insuficiență renală

Anemie

Diabet zaharat

Scor: rata anuală a hemoragiei majore (vezi Caseta 24.30). Managementul warfarinei include strategii pentru supra-anticoagulare și pentru sângerare:

Dacă INR este peste nivelul terapeutic, warfarina trebuie oprită sau doza trebuie redusă. Dacă pacientul nu sângerează, poate fi adecvat să se administreze o doză mică de vitamina K fie pe cale orală, fie IV (1-2,5 mg), mai ales dacă INR este mai mare de 8.

În caz de sângerare, întrerupeți utilizarea warfarinei. Sângerările minore pot fi tratate cu 1-2,5 mg de vitamina K IV. Hemoragia majoră trebuie tratată de urgență cu vitamina K 5-10 mg lent IV, combinată cu înlocuirea factorului de coagulare. Acesta ar trebui să fie în mod optim un concentrat de complex de protrombină (30-50 U/kg) care conține factorii II, VII, IX și X; dacă aceasta nu este disponibilă, trebuie administrată plasmă proaspătă congelată (15-30 ml/kg).

Profilaxia trombozei venoase

Toți pacienții internați în spital trebuie evaluați pentru riscul lor de a dezvolta TEV și trebuie puse în aplicare măsuri profilactice adecvate. Atât pacienții medicali, cât și cei chirurgicali sunt expuși riscului crescut. Un rezumat al categoriilor de risc este prezentat în Caseta 24.31. Mobilizarea timpurie a pacienților este importantă pentru prevenirea TVP. Pacienții cu risc mediu sau ridicat necesită măsuri antitrombotice suplimentare; acestea pot fi farmacologice sau mecanice. Există tot mai multe dovezi în grupurile cu risc ridicat, cum ar fi pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală ortopedică majoră la nivelul membrelor inferioare și o intervenție chirurgicală pentru cancer abdominal sau pelvin, pentru tromboprofilaxie prelungită timp de până la 30 de zile după procedură. O atenție deosebită trebuie acordată utilizării profilaxiei farmacologice la pacienții cu risc crescut de sângerare sau cu riscuri specifice de hemoragie legate de locul intervenției chirurgicale sau de utilizarea anesteziei spinale sau epidurale.

ANAEMII

Aproximativ 30% din populația totală a lumii este anemică și jumătate dintre aceștia, aproximativ 600 de milioane de oameni, au deficit de fier. Clasificarea anemiei după

mărimea globulelor roșii (MCV) indică cauza probabilă (vezi Figurile 24.10 și 24.11, pp. 1002 și 1003).

Celulele roșii din măduva osoasă trebuie să dobândească un nivel minim de hemoglobină înainte de a fi eliberate în fluxul sanguin (Fig. 24.19). În timp ce se află în compartimentul măduvei, precursorii celulelor roșii suferă diviziune celulară, condusă de eritropoietină. Dacă celulele roșii nu pot dobândi hemoglobina într-un ritm normal, vor suferi mai multe diviziuni decât în mod normal și vor avea un MCV scăzut atunci când sunt eliberate în sfârșit în sânge. MCV este scăzut deoarece părțile componente ale moleculei de hemoglobină nu sunt complet disponibile: adică fier în deficitul de fier, lanțurile globinei în talasemie, inelul hem în anemia sideroblastică congenitală și, ocazional, utilizarea slabă a fierului în anemia bolilor cronice.

În anemia megaloblastică, consecința biochimică a deficienței de vitamina B12 sau de folat este incapacitatea de a sintetiza noi baze pentru a produce ADN. Un defect similar al diviziunii celulare se observă în prezența medicamentelor citotoxice sau a bolilor hematologice în măduvă, cum ar fi mielodisplazia. În aceste stări, celulele hemoglobinizează în mod normal, dar suferă mai puține diviziuni celulare, rezultând globule roșii circulante cu un MCV crescut. Membrana celulelor roșii este compusă dintr-un strat dublu lipidic care se schimbă liber cu fondul de lipide din plasmă. Afecțiuni precum bolile hepatice, hipotiroidismul, hiperlipidemia și sarcina sunt asociate cu creșterea lipidelor și pot provoca, de asemenea, o creștere a MCV. Reticulocitele sunt mai mari decât celulele roșii mature, așa că atunci când numărul de reticulocite este crescut - de exemplu, în hemoliză - acest lucru poate crește și MCV.

Anemia prin deficit de fier

Aceasta apare atunci când pierderile de fier sau cerințele fiziologice depășesc absorbția.

Pierderea de sânge

Cea mai frecventă explicație la bărbați și la femeile aflate în postmenopauză este pierderea de sânge gastrointestinal (p. 853). Aceasta poate rezulta din malignitate gastrică sau colorectală ocultă, gastrită, ulcerație peptică, boală inflamatorie intestinală, diverticulită, polipi și leziuni angiodisplazice. La nivel mondial, anchilostomia și schistosomiaza sunt cele mai frecvente cauze ale pierderii de sânge intestinal (pag. 369 și 376). Pierderile de sânge gastrointestinale pot fi exacerbate de utilizarea cronică a aspirinei sau a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), care cauzează

Lipide plasmatice crescute

Boală hepatică

Hipotiroidism Alcool Hiperlipidemie

Aminoacizi A
Vitamina C

Fier alimentar

7 mg/1000 kCal

A Fitati Taninuri Fosfati

> 90%

< 10%

Ferroportin 1) I

Hepcidină

Sânge

Stare ridicată de hepcidină

Stare scăzută de hepcidină

la tesuturi

Fier de țesut

Fierul se leagă de transferină

Ferroportin disponibil

Absorbția maximă a fierului 3,5 mg/zi

Anemie

hipoxie

Rezervele scăzute de fier suprimă secreția de hepcidină din ficat

Fig. 24.20 Reglarea absorbției, absorbției și distribuției fierului în organism. Transportul fierului este reglat într-un mod similar cu enterocitele din alte celule care transportă fier, cum ar fi macrofagele.

Citokinele inflamatorii induc secreția hepcidinei din ficat

Hemoglobină

(65%)

Ferroportina interiorizată

Lumenul intestinal

Enzime (2%)

Mioglobină (4% feritină (29%)

eroziuni și afectează funcția trombocitelor. La femeile aflate la vârsta fertilă, pierderea sângelui menstrual, sarcina și alăptarea contribuie la deficitul de fier prin epuizarea rezervelor de fier; în țările dezvoltate, o treime dintre femeile aflate în premenopauză au rezerve scăzute de fier, dar doar 3% prezintă hematopoieza cu deficit de fier. Foarte rar, hemoptizia cronică sau hematuria pot cauza deficit de fier.

malabsorbție

La toți pacienții trebuie făcută o evaluare a dietei pentru a determina aportul lor de fier (p. 130). Acidul gastric este necesar pentru a elibera fierul din alimente și ajută la menținerea fierului în stare feroasă solubilă (Fig. 24.20). Aclorhidria la vârstnici sau cauzată de medicamente precum inhibitorii pompei de protoni poate contribui la lipsa disponibilității fierului din dietă, la fel ca și intervențiile chirurgicale gastrice anterioare. Fierul este absorbit activ în intestinul subțire superior și, prin urmare, poate fi afectat de boala celiacă (p. 880).

Cereri fiziologice

În perioadele de creștere rapidă, cum ar fi copilăria și pubertatea, necesarul de fier crește și poate depăși absorbția. În timpul sarcinii, fierul este deviat către făt, placentă și masa crescută de globule roșii materne și se pierde odată cu sângerarea la naștere (caseta 24.32).

Fiziologia hematologică în sarcină

Hemoleucograma completă: volumul plasmatic crescut (40%) scade Hb normal (interval de referință redus la

> 105 g/L la 28 săptămâni). MCV poate crește cu 5 fL. Apare o neutrofilie progresivă. Trombocitopenia gestațională (rar < 60 x 109/L) este un fenomen benign.

Epuizarea rezervelor de fier: deficitul de fier este o cauză frecventă a anemiei în timpul sarcinii și, dacă este prezent, trebuie tratat cu supliment oral de fier.

Vitamina B12: nivelurile serice sunt scăzute din punct de vedere fiziologic în timpul sarcinii, dar deficiența este mai puțin frecventă.

Folat: depozitele de țesut se pot epuiza, iar suplimentarea cu folat este recomandată în toate sarcinile (vezi Caseta 5.32, p. 125).

Factori de coagulare: începând cu al doilea trimestru, factorii procoagulanți cresc de aproximativ trei ori, în special fibrinogenul, factorul von Willebrand și factorul VIII. Aceasta determină rezistența la proteina C activată și un timp de tromboplastină parțial activat (APTT) scurtat și contribuie la o stare protrombotică.

Anticoagulante: nivelurile de proteină C cresc din al doilea trimestru, în timp ce nivelurile de proteină S liberă scad pe măsură ce proteina de legare a C4b crește.

24.33 Investigații pentru diferențierea anemia bolii cronice de anemia feriprivă

Investigatii

Confirmarea deficitului de fier

Feritina plasmatică este o măsură a rezervelor de fier din țesuturi și este cel mai bun test unic pentru a confirma deficiența de fier (caseta 24.33). Este un test foarte specific; un nivel subnormal se datorează deficitului de fier sau, foarte rar, hipotiroidismului sau deficitului de vitamina C. Nivelurile feritinei pot fi crescute în bolile hepatice și în răspunsul în faza acută; în aceste condiții, un nivel de feritină de până la 100 pg/L poate fi în continuare compatibil cu rezervele scăzute de fier din măduva osoasă.

Fierul cu plasmă și capacitatea totală de legare a fierului (TIBC) sunt măsuri ale disponibilității fierului; prin urmare, sunt afectați de mulți factori în afară de depozitele de fier. Fierul plasmatic are o variație marcată diurnă și de zi cu zi și devine foarte scăzut în timpul unui răspuns de fază acută, dar este crescut în bolile hepatice și hemoliză. Nivelurile transferinei, proteina de legare a fierului, sunt scăzute de malnutriție, boli hepatice, răspunsul în faza acută și sindromul nefrotic, dar crescute de sarcină și pilula contraceptivă orală. O saturație a transferinei (adică fier/TIBC x 100) mai mică de 16% este în concordanță cu deficitul de fier, dar este mai puțin specifică decât o măsurare a feritinei.

Toate celulele în proliferare exprimă receptorii de transferină membranară pentru a obține fier; o cantitate mică din acest receptor este vărsată în sânge, unde poate fi detectată într-o formă liberă solubilă. În perioadele de depozite sărace de fier, celulele reglează expresia receptorului de transferină și nivelurile de receptor de transferină plasmatică solubilă cresc. Acest lucru poate fi acum măsurat prin imunotestare și utilizat pentru a distinge depleția de fier din depozit în prezența unui răspuns în fază acută sau a unei boli hepatice, când un nivel crescut indică deficiența de fier. În cazuri dificile, poate fi totuși necesar să se examineze un aspirat de măduvă osoasă pentru rezerve de fier.

Investigarea cauzei

Acest lucru va depinde de vârsta și sexul pacientului, precum și de istoricul și constatările clinice. La bărbați și la femeile aflate în postmenopauză cu o dietă normală, tractul gastrointestinal superior și inferior trebuie investigat prin endoscopie sau studii radiologice. Anticorpii serici anti-endomisial sau anti-transglutaminază și, eventual, o biopsie duodenală sunt indicate (p. 881) pentru a detecta boala celiacă. La tropice, scaunul și urina trebuie examinate pentru a depista paraziți (p. 311).

management

Cu excepția cazului în care pacientul are angină, insuficiență cardiacă sau semne de hipoxie cerebrală, transfuzia nu este necesară și înlocuirea orală cu fier este adecvată. Sulfatul feros 200 mg de 3 ori pe zi (195 mg fier elementar pe zi) este adecvat și trebuie continuat timp de

3-6 luni pentru a umple rezervele de fier. Mulți pacienți suferă de reacții adverse gastrointestinale cu sulfat feros, inclusiv dispepsie și alterarea obiceiului intestinal. Când se întâmplă acest lucru, trebuie încercată reducerea dozei la 200 mg de două ori pe zi sau trecerea la gluconat feros de 300 mg de două ori pe zi (70 mg de fier elementar pe zi). Preparatele cu eliberare întârziată nu sunt utile, deoarece eliberează fier dincolo de intestinul subțire superior, unde nu poate fi absorbit.

Hemoglobina ar trebui să crească cu aproximativ 10 g/L la fiecare 7-10 zile și un răspuns reticulocitelor va fi evident într-o săptămână. Eșecul de a răspunde în mod adecvat se poate datora neconformității, pierderii continue de sânge, malabsorbției sau unui diagnostic incorect. Pacienții cu malabsorbție sau boală cronică intestinală pot avea nevoie de terapie parenterală cu fier. Anterior, se folosea fier dextran sau fier zaharoză, dar preparatele noi de fier izomaltoză și fier carboximaltoză au mai puține efecte alergice și sunt preferate. Dozele necesare pot fi calculate pe baza hemoglobinei inițiale a pacientului și a greutății corporale. Se recomandă observarea anafilaxiei după o doză de test inițială.

Anemia bolilor cronice

Anemia bolilor cronice (ACD) este un tip comun de anemie, în special în populațiile spitalicești. Apare în contextul infecției cronice, inflamației cronice sau neoplaziei. Anemia nu este legată de sângerare, hemoliză sau infiltrarea măduvei, este ușoară, cu hemoglobina în intervalul 85-115 g/L și este de obicei asociată cu un MCV normal (normocitar, normocromic), deși acest lucru poate fi redus în inflamația de lungă durată. Fierul seric este scăzut, dar rezervele de fier sunt normale sau crescute, după cum indică feritina sau fierul colorabil al măduvei.

Patogeneza

Recent a devenit clar că proteina reglatoare cheie care explică descoperirile caracteristice ACD este hepcidina, care este produsă de ficat (vezi Fig. 24.20). Producția de hepcidină este indusă de citokinele proinflamatorii, în special IL-6. Hepcidina se leagă de feroportină de pe membrana celulelor exportatoare de fier, cum ar fi enterocitele intestinale subțiri și macrofagele, internalizând feroportina și astfel inhibând exportul de fier din aceste celule în sânge. Fierul rămâne prins în interiorul celulelor sub formă de feritină, ale cărei niveluri sunt prin urmare normale sau ridicate în fața unei anemii semnificative. Inhibarea sau blocarea hepcidinei este o țintă potențială pentru tratamentul acestei forme de anemie.

Diagnostic și management

Este adesea dificil să distingem ACD asociat cu un MCV scăzut de deficitul de fier. Caseta 24.33 rezumă investigațiile și rezultatele. În cele din urmă, examinarea măduvei poate fi necesară pentru a evalua direct rezervele de fier. O încercare de fier oral poate fi dat în situații dificile. Un răspuns pozitiv apare în adevărata deficiență de fier, dar nu și în ACD. Măsurile care reduc severitatea tulburării de bază ajută, în general, la îmbunătățirea DCA.

Anemia megaloblastică

Aceasta rezultă dintr-o deficiență de vitamina B12 sau acid folic, sau din tulburări în metabolismul acidului folic. Folatul este un substrat important al, iar vitamina B12 un co-factor pentru generarea aminoacidului esențial metionină din homocisteină. Această reacție produce tetrahidrofolat, care este transformat în timidină monofosfat pentru încorporare în ADN. Deficitul fie de vitamina B12, fie de folat va produce, prin urmare, niveluri plasmatice ridicate de homocisteină și sinteza ADN afectată.

Rezultatul final sunt celule cu maturarea nucleară oprită, dar cu dezvoltare citoplasmatică normală: așa-numita asincronie nucleocitoplasmatică. Toate celulele în proliferare vor prezenta megaloblastoză; prin urmare, modificările sunt evidente în mucoasa bucală, limbă, intestinul subțire, colul uterin, vagin și uter. Rata mare de proliferare a măduvei osoase are ca rezultat modificări izbitoare ale sistemului hematopoietic în anemie megaloblastică. Celulele devin oprite în dezvoltare și mor în măduvă; această eritropoieză ineficientă are ca rezultat o măduvă hipercelulară extinsă. Modificările megaloblastice sunt cele mai evidente la precursorii eritrocitari nucleați timpurii, iar hemoliza în măduvă are ca rezultat o creștere a bilirubinei și a lactat dehidrogenazei (LDH), dar fără reticulocitoza caracteristică altor forme de hemoliză (p. 1026). De obicei, depozitele de fier sunt ridicate. Globulele roșii mature sunt mari și ovale și uneori conțin resturi nucleare. Modificările nucleare sunt observate la precursorii granulocitelor imaturi și un aspect caracteristic este cel al metamielocitelor „gigant” cu un nucleu mare „în formă de cârnați”. Neutrofilele mature prezintă hipersegmentare a nucleelor lor, celulele având șase sau mai mulți lobi nucleari. Dacă este gravă, o pancitopenie poate fi prezentă în sângele periferic.

Deficitul de vitamina B12, dar nu deficitul de folat, este asociat cu boli neurologice în până la 40% din cazuri, deși boala neurologică avansată datorată deficienței de B12 este acum mai puțin frecventă în lumea dezvoltată. Principala constatare patologică este demielinizarea focală care afectează măduva spinării, nervii periferici, nervii optici și creierul. Cele mai frecvente manifestări sunt senzoriale, cu parestezii periferice și ataxie a mersului. Caracteristicile clinice și diagnostice ale anemiei megaloblastice sunt rezumate în Casetele 24.34 și 24.35, iar caracteristicile neurologice ale deficitului de B12 în Caseta 24.36.

Vitamina B12

Absorbția vitaminei B12

Dieta zilnică medie conține 5-30 pg de vitamina B12, în principal în carne, pește, ouă și lapte - cu mult peste necesarul zilnic de 1 pg. În stomac, enzimele gastrice eliberează vitamina B12 din alimente și la pH-ul gastric se leagă de o proteină purtătoare numită proteină R. Celulele parietale gastrice produc factor intrinsec, o proteină care leagă vitamina B12 care leagă optim vitamina B12 la pH 8. Pe măsură ce are loc golirea gastrică, secreția pancreatică crește pH-ul și vitamina B12 eliberată din dietă trece de la proteina R la factorul intrinsec. Bila conține, de asemenea, vitamina B12 care este disponibilă pentru reabsorbție în intestin.

Complexul de vitamina B12-factor intrinsec se leagă de receptori specifici din ileonul terminal, iar vitamina B12 este transportată activ de enterocite în plasmă,

24.34 Caracteristicile clinice ale anemiei megaloblastice

Constatări neurologice în deficitul de B12

Nervi periferici

Parestezii pentru mănuși și ciorapi

Pierderea reflexelor gleznei

Măduva spinării

Degenerare combinată subacută a cordonului

Coloane posterioare - senzație de vibrație și propriocepție diminuate

Tracturi corticospinale - semne ale neuronului motor superior

Creierul

Demență

Atrofie optică

Neuropatie autonomă

unde se leagă de transcobalamina II, o proteină de transport produsă de ficat, care o transportă la țesuturi pentru utilizare. Ficatul stochează suficientă vitamina B12 timp de 3 ani și asta, împreună cu circulația enterohepatică, înseamnă că deficiența de vitamina B12 durează ani de zile.

Nivelurile sanguine de vitamina B12 oferă o indicație rezonabilă a depozitelor de țesuturi și sunt de obicei diagnostice ale deficienței. Nivelurile de cobalamine scad în timpul sarcinii normale. Intervalele de referință variază între laboratoare, dar nivelurile sub 150 ng/L sunt frecvente și, în ultimul trimestru, 5-10% dintre femei au niveluri sub 100 ng/L. Valorile false de B12 apar la femeile care utilizează pilula contraceptivă orală și la pacienții cu mielom, la care paraproteinele pot interfera cu analizele vitaminei B12.

Cauzele deficitului de vitamina B12

Deficit alimentar

Acest lucru se întâmplă doar la veganii stricti, dar apariția caracteristicilor clinice poate apărea la orice vârstă între 10 și 80 de ani. Vegetarienii mai puțin stricti au adesea niveluri ușor scăzute de vitamina B12, dar nu au deficit de vitamina B12 din țesut.

Patologia gastrică

Eliberarea vitaminei B12 din alimente necesită secreție normală de acid gastric și enzimă, iar aceasta este afectată de hipoclorhidrie la pacienții vârstnici sau în urma unei intervenții chirurgicale gastrice. Gastrectomia totală duce invariabil la deficit de vitamina B12 în decurs de 5 ani, adesea combinat cu deficit de fier; acești pacienți au nevoie de injecții de vitamina B12 de 3 luni pe tot parcursul vieții. După gastrectomie parțială, deficitul de vitamina B12 se dezvoltă doar la 10-20% dintre pacienți până la 5 ani; o injecție anuală de vitamina B12 ar trebui să prevină deficiența în acest grup.

Anemia pernicioasă

Aceasta este o tulburare autoimună specifică organului în care mucoasa gastrică este atrofică, cu pierderea celulelor parietale determinând deficiență de factor intrinsec. În absența factorului intrinsec, mai puțin de 1% din vitamina B12 din dietă este absorbită. Anemia pernicioasă are o incidență de 25/100 000 populație peste 40 de ani în țările dezvoltate, dar o vârstă medie de debut de 60 de ani. Este mai frecventă la persoanele cu alte boli autoimune (tiroidită Hashimoto, boala Graves, vitiligo, hipoparatiroidism sau boala Addison; cap. 20) sau antecedente familiale ale acestora sau anemie pernicioasă. Găsirea anticorpilor anti-factori intrinseci în contextul deficienței de B12 este diagnosticul de anemie pernicioasă fără investigații suplimentare. Anticorpii celulelor antiparietale sunt prezenți în peste 90% din cazuri dar sunt prezenți și la 20% dintre femeile normale cu vârsta peste 60 de ani; un rezultat negativ face ca anemia pernicioasă să fie mai puțin probabilă, dar un rezultat pozitiv nu este diagnostic. Testul Schilling, care implică măsurarea absorbției de B12 marcat radioactiv după administrarea orală înainte și după înlocuirea factorului intrinsec, a căzut din favoarea disponibilității testelor de autoanticorpi, a unei mai mari precauții în utilizarea trasoarelor radioactive și a disponibilității limitate a factorului intrinsec.

Patologia intestinului subțire

O treime dintre pacienții cu insuficiență exocrină pancreatică nu reușesc să transfere vitamina B12 din dieta de la proteina R la factorul intrinsec. Acest lucru duce, de obicei, la valori ușor scăzute ale vitaminei B12, dar nu există dovezi tisulare ale deficienței de vitamina B12.

Tulburările de motilitate sau hipogamaglobulinemia pot duce la creșterea excesivă a bacteriilor, iar competiția care rezultă pentru vitamina B12 liberă poate duce la deficiență. Acest lucru este corectat într-o oarecare măsură prin antibiotice adecvate.

Un număr mic de persoane puternic infectate cu tenia de pește (p. 378) dezvoltă deficit de vitamina B12.

Boala inflamatorie a ileonului terminal, cum ar fi boala Crohn, poate afecta absorbția complexului de vitamina B12-factor intrinsec, la fel ca și intervenția chirurgicală pe acea parte a intestinului.

Folat

Absorbția folatului

Folații sunt produși de plante și bacterii; prin urmare, legumele cu frunze alimentare (spanac, broccoli, salata verde), fructele (banane, pepeni) si proteinele animale (ficat, rinichi) sunt o sursa bogata. O dietă occidentală medie conține mai mult decât aportul zilnic minim de 50 pg, dar gătitul în exces distruge folații. Majoritatea folaților din dietă sunt prezenți sub formă de poliglutamați; acestea sunt transformate în monoglutamat în intestinul subțire superior și transportate activ în plasmă. Folatul plasmatic se leagă slab de proteinele plasmatice, cum ar fi albumina, și există o circulație enterohepatică. Depozitele totale de acid folic din organism sunt mici și deficiența poate apărea în câteva săptămâni.

Deficitul de folat

Cauzele și caracteristicile diagnostice ale deficitului de folat sunt prezentate în casetele 24.37 și 24.38. Pacientul edentat în vârstă sau pacientul psihiatric este deosebit de susceptibil la deficiență alimentară și acest lucru este exacerbat în prezența bolilor intestinale sau a malignității. Deficitul de folat indus de sarcină este cea mai frecventă cauză a megaloblastozei la nivel mondial și este mai probabilă în contextul sarcinilor gemelare, multiparitate și hiperemeză.

Cauzele deficitului de folat

Dieta

Aport slab de legume

malabsorbție

ex. boala celiacă

Cerere crescută

Proliferarea celulară, de exemplu hemoliză

Sarcina

Droguri

Anumite anticonvulsivante (de exemplu fenitoina)

Pilula contraceptiva

Anumite medicamente citotoxice (de exemplu metotrexat)

„De obicei, doar o problemă la pacienții cu deficit de folat din altă cauză.

Constatări diagnostice

Nivelurile serice de folat pot fi scăzute, dar sunt dificil de interpretat

Nivelurile scăzute de acid folic al celulelor roșii indică o deficiență prelungită de acid folic și este probabil cea mai relevantă măsură

Constatări de coroborare

gravidarum. Folatul seric este foarte sensibil la aportul alimentar; o singură masă bogată în folați o poate normaliza la un pacient cu adevărată deficiență de folat, în timp ce anorexia, alcoolul și terapia anticonvulsivante o pot reduce în absența megaloblastozei. Din acest motiv, nivelurile de acid folic din celulele roșii sunt un indicator mai precis al rezervelor de acid folic și al deficienței tisulare de acid folic.

Managementul anemiei megaloblastice

Dacă un pacient cu o anemie megaloblastică severă este foarte bolnav și tratamentul trebuie început înainte de a fi disponibile rezultatele cu vitamina B12 și folat de celule roșii, acel tratament ar trebui să includă întotdeauna atât acid folic, cât și vitamina B12. Utilizarea acidului folic singur în prezența deficienței de vitamina B12 poate duce la agravarea deficitelor neurologice.

Rareori, dacă este prezentă angina pectorală sau insuficiență cardiacă severă, transfuzia poate fi utilizată în anemie megaloblastică. Sistemul cardiovascular este adaptat la anemia cronică prezentă în megaloblastoză, iar încărcarea volumică impusă de transfuzie poate duce la decompensare și insuficiență cardiacă severă. În astfel de circumstanțe, transfuzia de schimb sau administrarea lentă a 1 U de globule roșii cu acoperire diuretică pot fi administrate cu prudență.

Deficit de vitamina B12

Deficitul de vitamina B12 este tratat cu hidroxicobalamină 1000 pg IM pentru 6 doze la 2 sau 3 zile, urmată de terapie de întreținere de 1000 pg la fiecare 3 luni pe viață. Numărul de reticulocite va atinge vârful în a 5-a-10-a zi după începerea terapiei de substituție. Hemoglobina va crește cu 10 g/L în fiecare săptămână până la normalizare. Răspunsul

măduvei este asociat cu o scădere a nivelului de potasiu plasmatic și epuizarea rapidă a rezervelor de fier. Dacă un răspuns inițial nu este menținut și pelicula de sânge este dimorfă (adică prezintă un amestec de celule microcitare și macrocitare), pacientul poate avea nevoie de terapie suplimentară cu fier. O neuropatie senzorială poate dura 6-12 luni pentru a se corecta; afectarea neurologică de lungă durată s-ar putea să nu se amelioreze.

Deficitul de folat

Acid folic oral 5 mg pe zi timp de 3 săptămâni va trata deficiența acută și 5 mg o dată pe săptămână este o terapie de întreținere adecvată. Acidul folic profilactic în timpul sarcinii previne megaloblastoza la femeile cu risc și reduce riscul de defecte ale tubului neural fetal (p. 125). Suplimentarea profilactică este, de asemenea, administrată în bolile hematologice cronice asociate cu durata de viață redusă a celulelor roșii (de exemplu, anemiile hemolitice). Există unele dovezi că suplimentarea suprafiziologică (400 pg/zi) poate reduce riscul de boală coronariană și cerebrovasculară prin scăderea nivelurilor plasmatice de homocisteină. Acest lucru a determinat Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente să introducă fortificarea pâinii, făinii și orezului cu acid folic.

Anemia hemolitică

Semne distinctive ale hemolizei

^Hemoglobina • TReticulocite

T Bilirubină neconjugată • TUrobilinogenul urinar

Tlactat dehidrogenază

Caracteristici suplimentare ale hemolizei intravasculare

^Haptoglobină • Hemosiderina urinară pozitivă

TMethaemalbumin • Hemoglobinurie

eliberarea prematură a reticulocitelor. Anemia apare numai dacă rata de distrugere depășește această rată de producție crescută.

Rezultatele investigațiilor care stabilesc prezența hemolizei sunt prezentate în Caseta 24.39. Distrugerea globulelor roșii supraîncărcă căile de descompunere a hemoglobinei în ficat (p. 927), provocând o creștere modestă a bilirubinei neconjugate în sânge și icter ușor. Reabsorbția crescută a urobilinogenului din intestin are ca rezultat o creștere a urobilinogenului urinar (pag. 936 și 994). Distrugerea globulelor roșii eliberează LDH în ser. Compensarea măduvei osoase are ca rezultat o reticulocitoză și uneori apar precursori de celule roșii nucleate în sânge. Proliferarea crescută a măduvei osoase poate duce la o

trombocitoză, neutrofilie și, dacă este marcată, granulocite imature în sânge, producând un film de sânge leucoeritroblastic. Apariția celulelor roșii poate da o indicație a cauzei probabile a hemolizei:

Sferocitele sunt celule roșii mici, închise la culoare, care sugerează hemoliză autoimună sau sferocitoză ereditară.

Celulele falciforme sugerează boala celulelor falciforme.

Fragmentele de celule roșii indică hemoliză microangiopatică.

Hiperplazia eritroidă compensatorie poate da naștere la deficit de folat, cu caracteristici megaloblastice ale sângelui.

Diagnosticul diferențial al hemolizei este determinat de scenariul clinic în combinație cu rezultatele examinării filmului de sânge și testării Coombs pentru anticorpi direcționați împotriva celulelor roșii (vezi mai jos și Fig. 24.21).

Hemoliza extravasculară

Distrugerea fiziologică a globulelor roșii are loc în celulele reticuloendoteliale din ficat sau splină, evitându-se astfel hemoglobina liberă din plasmă. În majoritatea stărilor hemolitice, hemoliza este predominant extravasculară.

Pentru a confirma hemoliza, celulele roșii ale pacienților pot fi marcate cu 51crom. Când sunt reinjectate, acestea pot fi utilizate pentru a determina supraviețuirea celulelor roșii; atunci când este combinat cu numărarea radioactivității la suprafața corpului, acest test poate indica dacă ficatul sau splina este principala sursă de distrugere a globulelor roșii. Cu toate acestea, se realizează rar în practica clinică.

Hemoliza intravasculară

Mai rar, liza globulelor roșii are loc în fluxul sanguin din cauza leziunilor membranei de către complement (reacții de transfuzie ABO, hemoglobunie paroxistică nocturnă), infecții (malaria, Clostridium perfringens),

traumatisme mecanice (valve cardiace, DIC) sau leziuni oxidative (de exemplu, medicamente precum dapsona și maloprimul). Când are loc distrugerea eritrocitară intravasculară, hemoglobina liberă este eliberată în plasmă. Hemoglobina liberă este toxică pentru celule, iar proteinele de legare au evoluat pentru a minimiza acest risc. Haptoglobina este o a2-globulină produsă de ficat, care leagă hemoglobina liberă, ducând la o scădere a nivelului acesteia în timpul hemolizei active. Odată ce haptoglobinele sunt saturate, hemoglobina liberă este oxidată pentru a forma metaemoglobina, care se leagă de albumină, formând la rândul său metaemalbumină, care poate fi detectată spectrofotometric în testul Schumm. Metaemoglobina este degradată și orice hem liber este legat de o a doua proteină

de legare numită hemopexină. Dacă toate mecanismele de protecție sunt saturate, în urină poate apărea hemoglobină liberă (hemoglobinurie). Când este fulminantă, aceasta dă naștere la urină neagră, ca în infecția cu malarie severă cu falciparum (p. 353). În cantități mai mici, celulele tubulare renale absorb hemoglobina, o degradează și stochează fierul sub formă de hemosiderină. Atunci când celulele tubulare sunt ulterior îndepărtate în urină, ele dau naștere la hemosiderinurie, care indică întotdeauna o hemoliză intravasculară.

Defecte ale membranei celulelor roșii

Structura membranei eritrocite este prezentată în Figura 24.4 (p. 994). Structura de bază este un citoschelet „capsat” pe stratul dublu lipidic prin complexe proteice speciale. Aceasta structura asigura o mare deformabilitate si elasticitate; diametrul globulelor roșii este de 8 pm, dar cele mai înguste capilare din circulație sunt în splină, măsurând doar 2 pm în diametru. Atunci când structura normală a celulelor roșii este perturbată, de obicei de o deficiență cantitativă sau funcțională a uneia sau mai multor proteine din citoschelet, celulele își pierd elasticitatea. De fiecare dată când astfel de celule trec prin splină, își pierd membrana în raport cu volumul lor celular. Aceasta are ca rezultat o creștere a concentrației medii a hemoglobinei celulare (MCHC), celula anormală

forma (vezi Caseta 24.2, p. 999) și a redus supraviețuirea eritrocitară din cauza hemolizei extravasculare.

Sferocitoză ereditară

Aceasta este de obicei moștenită ca o afecțiune autosomal dominantă, deși 25% din cazuri nu au antecedente familiale și reprezintă noi mutații. Incidența este de aproximativ 1: 5000 în țările dezvoltate, dar aceasta poate fi o subestimare, deoarece boala se poate prezenta de novo la pacienții cu vârsta peste 65 de ani și este adesea descoperită ca o descoperire întâmplătoare pe o hemogramă. Cele mai frecvente anomalii sunt deficiențele beta-spectrinei sau anchirinei (vezi Fig. 24.4, p. 994). Severitatea hemolizei spontane variază. Majoritatea cazurilor sunt asociate cu o stare hemolitică cronică compensată asimptomatică cu sferocite prezente pe filmul sanguin, o reticulocitoză și hiperbilirubinemie ușoară. Calculii biliari pigmentare sunt prezenti la pana la 50% dintre pacienti si pot provoca colecistita simptomatica. Cazurile ocazionale sunt asociate cu hemolize mai severe; acestea se pot datora polimorfismelor coincidente în spectrina alfa sau co-moștenirii unui al doilea defect care implică o proteină diferită.

Cursul clinic poate fi complicat de crize:

O criză hemolitică apare atunci când severitatea hemolizei crește; acest lucru este rar și, de obicei, asociat cu infecție.

O criză megaloblastică urmează apariția deficienței de folat; aceasta poate apărea ca primă prezentare a bolii în sarcină.

O criză aplastică apare în asociere cu infecția cu parvovirus B19 (p. 315). Parvovirusul provoacă un exantem comun la copii, dar dacă indivizii cu hemoliză cronică se infectează, virusul invadează direct precursorii celulelor roșii și oprește temporar producția de celule roșii. Pacienții prezintă anemie severă și un număr scăzut de reticulocite.

Investigatii

Pacientul și alți membri ai familiei ar trebui să fie examinați pentru caracteristicile hemolizei compensate (vezi Caseta 24.39). Acesta poate fi tot ceea ce este necesar pentru a confirma diagnosticul. Nivelurile hemoglobinei sunt variabile, în funcție de gradul de compensare. Filmul de sânge va arăta sferocite, dar testul Coombs direct (vezi Fig. 24.22) este negativ, excluzând hemoliza imună. Un test de fragilitate osmotică poate arăta o sensibilitate crescută la liză în soluțiile saline hipotonice, dar este limitat de lipsa de sensibilitate și specificitate. Teste citometrice în flux mai specifice, care detectează legarea eozin-5-maleimidei la celulele roșii, sunt recomandate în cazurile limită.

management

Profilaxia cu acid folic, 5 mg pe zi, trebuie administrată pe viață. Se poate lua în considerare splenectomie, care îmbunătățește, dar nu normalizează supraviețuirea celulelor roșii. Indicațiile potențiale includ hemoliza moderată până la severă cu complicații (anemie și calculi biliari), deși splenectomia trebuie amânată până după vârsta de 6 ani, având în vedere riscul de sepsis. Ghidurile pentru managementul pacienților după splenectomie sunt prezentate în Caseta 24.40.

Crizele hemolitice acute, severe necesită suport de transfuzie, dar sângele trebuie să fie comparat cu atenție și transfuzat lent, deoarece pot apărea reacții hemolitice de transfuzie (p. 1016).

Managementul pacientului splenectomizat

Vaccinați cu vaccin pneumococic, Haemophilus influenzae tip B, meningococ de grup C și vaccin antigripal cu cel puțin 2-3 săptămâni înainte de splenectomia electivă. Vaccinarea trebuie făcută după o intervenție chirurgicală de urgență, dar poate fi mai puțin eficientă

Reimunizarea pneumococică trebuie administrată cel puțin o dată la 5 ani și gripa anual. Starea de vaccinare trebuie documentată

• Se recomandă penicilină V profilactică pe tot parcursul vieții 500 mg de două ori pe zi. La pacienții alergici la penicilină, luați în considerare o macrolidă

Pacienții trebuie educați cu privire la riscurile de infecție și metodele de profilaxie

Un card sau o brățară trebuie purtată pentru a alerta sănătatea

profesioniști la riscul de sepsis copleșitor

În septicemie, pacienții trebuie resuscitați și administrate antibiotice IV pentru a acoperi pneumococul, Haemophilus și meningococul, conform tiparelor locale de rezistență.

Riscul de malarie cerebrală este crescut în caz de

infecție

• Mușcăturile de animale trebuie tratate prompt cu dezinfecție locală și antibiotice, pentru a preveni infecțiile grave ale țesuturilor moi și septicemia.

Eliptocitoză ereditară

Acest termen se referă la un grup eterogen de tulburări care produc o creștere a eritrocitelor eliptocitare pe pelicula sanguină și un grad variabil de hemoliză. Acest lucru se datorează unei anomalii funcționale a uneia sau mai multor proteine ancoră în membrana celulelor roșii, de exemplu spectrina alfa sau proteina 4.1. Moștenirea poate fi autosomal dominantă sau recesivă. Eliptocitoza ereditară este mai puțin frecventă decât sferocitoza ereditară în țările occidentale, cu o incidență de 1/10 000, dar este mai frecventă în Africa ecuatorială și părți din Asia de Sud-Est. Cursul clinic este variabil și depinde de gradul de disfuncție a membranei cauzat de defectul(ele) molecular(e) moștenit(e); majoritatea cazurilor se prezintă ca o anomalie asimptomatică a filmului de sânge, dar cazurile ocazionale duc la hemoliză neonatală sau la o stare hemolitică cronică compensată. Managementul acestuia din urmă este același ca și pentru sferocitoza ereditară.

O variantă caracteristică a eliptocitozei ereditare apare în Asia de Sud-Est, în special în Malaezia și Papua Noua Guinee, cu stomatocite și ovalocite în sânge. Aceasta are o prevalență de până la 30% în unele comunități, deoarece oferă o protecție relativă împotriva malariei și, astfel, a susținut o frecvență mare a genelor. Filmul de sânge este adesea foarte anormal și diagnosticul diferențial imediat este larg.

Enzimopatii cu celule roșii

Celulele roșii mature trebuie să producă energie prin ATP pentru a menține un mediu intern normal și un volum celular, protejându-se în același timp de stresul oxidativ prezentat de transportul oxigenului. Glicoliza anaerobă prin calea Embden-Meyerhof generează ATP, iar șuntul de hexoză monofosfat produce nicotinamidă adenin dinucleotide fosfat (NADPH) și glutation pentru a proteja împotriva stresului oxidativ. Impactul defectelor funcționale sau cantitative ale enzimelor din aceste căi depinde de importanța pașilor afectați și de prezența

Deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază

Enzima glucozo-6-fosfat dehidrogenaza (G6PD) este esențială în calea de șunt al hexozei monofosfat. Deficiențele au ca rezultat cea mai frecventă enzimopatie umană, care afectează 10% din populația lumii, cu o distribuție geografică paralelă cu centura malariei, deoarece heterozigoții sunt protejați de parazitarea malariei. Enzima este o structură heteromerică formată din subunități catalitice care sunt codificate de o genă de pe cromozomul X. Deficiența afectează așadar masculii și rarele femele homozigote (p. 53), dar este purtată de femele. Femelele heterozigote purtătoare sunt de obicei afectate doar în perioada neonatală sau în prezența lionizării extreme, producând inactivarea selectivă a cromozomului X neafectat.

Sunt descrise peste 400 de subtipuri de G6PD. Cele mai frecvente tipuri asociate cu activitatea normală sunt enzima B+ prezentă la majoritatea caucazianilor și 70% dintre afro-caraibieni, iar varianta A+ prezentă la 20% dintre afro-caraibieni. Cele două variante comune asociate cu activitate redusă sunt soiul A- în aproximativ 10% din zonele afro-caraibiene și soiul mediteranean sau B-

Caracteristici clinice

Hemoliza acută indusă de medicamente pentru (de exemplu):

Analgezice: aspirină, fenacetină

Antimalarice: primachină, chinină, clorochină, pirimetamina

Antibiotice: sulfonamide, nitrofurantoină, ciprofloxacină

Diverse: chinidină, probenecid, vitamina K, dapsonă

Hemoliza cronică compensată

Infecție sau boală acută

Icter neonatal: poate fi o caracteristică a enzimei B

Favism, adică hemoliză acută după ingestia de fasole (Vicia faba)

Caracteristici de laborator

Hemoliza intravasculară nesferocitară în timpul unui atac

Filmul de sânge va arăta:

Celulele cu mușcătură (celule roșii cu o „mușcătură” de membrană lipsă)

Celule blistere (globule roșii cu vezicule la suprafața membranei)

Celule mici de formă neregulată

Policromazie care reflectă reticulocitoza

Hemoglobină denaturată vizibilă sub formă de corpi Heinz în
citoplasma celulelor roșii cu o colorare supravitală, cum ar fi violetul de metil

Nivelul G6PD

Poate fi evaluat indirect prin metode de screening care depind de obicei de capacitatea scăzută de a reduce coloranții

Evaluarea directă a G6PD se face la cei cu valori scăzute de screening

Trebuie avută grijă în apropierea unui episod hemolitic acut deoarece reticulocitele pot avea niveluri mai mari de enzime și pot da naștere la un rezultat fals normal la caucazieni. În Africa de Est și de Vest, până la 20% dintre bărbați și 4% dintre femei (homozigoți) sunt afectați și au niveluri de enzime de aproximativ 15% din normal. Deficiența în populațiile caucaziene și orientale este mai severă, cu niveluri de enzime de până la 1%.

Caracteristicile clinice și concluziile investigațiilor sunt prezentate în Caseta 24.41.

Managementul urmărește oprirea oricăror medicamente precipitante și tratarea oricărei infecții subiacente. Sprijinul transfuzional acut poate salva vieţi.

Deficit de piruvat kinaza

Acesta este al doilea cel mai frecvent defect al enzimei celulelor roșii. Are ca rezultat o deficiență a producției de ATP și o anemie hemolitică cronică. Se moștenește ca o trăsătură autosomal recesivă. Amploarea anemiei este variabilă; filmul de sânge prezintă „celule prickle” caracteristice care seamănă cu frunzele de ilfin. Activitatea enzimei este de numai 5-20% din normal. Poate fi necesar suportul pentru transfuzii.

Deficit de pirimidină 5' nucleotidază

Enzima pirimidină 5’ nucleotidază catalizează defosforilarea monofosfaților nucleozidici și este importantă în timpul degradării ARN-ului în reticulocite. Este moștenită ca o trăsătură autosomal recesivă și este la fel de comună ca și deficitul de piruvat kinazei la populațiile mediteraneene, africane și evreiești. Acumularea de ribonucleoproteină în exces are ca rezultat un punctaj bazofil grosier (vezi Caseta 24.2, p. 999), asociat cu o stare hemolitică cronică. Enzima este foarte sensibilă la inhibarea de către plumb și acesta este motivul pentru care punctajul bazofil este o caracteristică a otrăvirii cu plumb.

Anemia hemolitică autoimună

Acest lucru rezultă din distrugerea crescută a globulelor roșii din cauza autoanticorpilor eritrocitari. Anticorpii pot fi IgG sau M, sau mai rar IgE sau A. Dacă un anticorp fixează avid complementul, va provoca hemoliză intravasculară, dar dacă activarea complementului este

slabă, hemoliza va fi extravasculară. Globulele roșii acoperite cu anticorpi își pierd membrana la macrofagele din splină și, prin urmare, sferocitele sunt prezente în sânge. Temperatura optimă la care anticorpul este activ (specificitatea termică) este utilizată pentru a clasifica hemoliza imună:

Anticorpii caldi se leagă cel mai bine la 37°C și reprezintă 80% din cazuri. Majoritatea sunt IgG și reacționează adesea împotriva antigenelor Rhesus.

Anticorpii rece se leagă cel mai bine la 4°C, dar se pot lega până la 37°C în unele cazuri. De obicei sunt IgM și leagă complementul. Pentru a fi relevante din punct de vedere clinic, acestea trebuie să acționeze în intervalul temperaturilor normale ale corpului. Ele reprezintă celelalte 20% din cazuri.

Hemoliza autoimună caldă

Incidența hemolizei autoimune calde este de aproximativ 1/100 000 populație pe an; apare la toate vârstele dar este mai frecventă la vârsta mijlocie și la femele. Nicio cauză subiacentă nu este identificată în până la 50% din cazuri. Restul sunt secundare unei mari varietăți de alte condiții (vezi Fig. 24.21B).

Investigatii

Există dovezi de hemoliză și sferocite pe pelicula de sânge. Diagnosticul este confirmat de direct

Detectează anticorpii în plasmă, de ex

Screening de anticorpi în testarea pre-transfuzie

Screening în timpul sarcinii pentru anticorpi care pot cauza boala hemolitică la nou-născut

Detectează prezența anticorpului legat de suprafața celulelor roșii, de ex

Anemia hemolitică autoimună

Boala hemolitică a nou-născutului

Reacții de transfuzie

Al pacientului

Etapa 1

plasmă

Eritrocite cu
expresie antigenă cunoscută

Globule roșii cu
complex Ag-Ab
pe suprafața celulei

Cheie

Globule roșii

Antigenul eritrocitar Anticorp legat de antigenul eritrocitar

Anticorpi la globulină umană

Aglutinarea celulelor roșii

Fig. 24.22 Teste antiglobuline directe și indirecte.

Testul Coombs sau antiglobulină (Fig. 24.22). Eritrocitele pacientului sunt amestecate cu reactiv Coombs, care conține anticorpi împotriva IgG/M/complement uman. Dacă celulele roșii au fost acoperite cu anticorp in vivo, reactivul Coombs le va induce aglutinarea și aceasta poate fi detectată vizual. Anticorpul relevant poate fi eluat de pe suprafața celulelor roșii și testat pe un panou de celule roșii tipizate pentru a determina împotriva cărui antigen este îndreptat. Cea mai frecventă specificitate este Rhesus și cel mai adesea anti-e; acest lucru este util atunci când alegeți sânge pentru potrivire încrucișată. Testul Coombs direct poate fi negativ în prezența hemolizei rapide. Un test pozitiv necesită aproximativ 200 de molecule de anticorp pentru a se atașa la fiecare eritrocite; cu un anticorp foarte avid de fixare a complementului, hemoliza poate apărea la niveluri mai scăzute de legare a anticorpilor. Reactivul Coombs standard va lipsi anticorpii IgA sau IgE. Aproximativ 10% din toate anemiile hemolitice autoimune calde sunt negative la testul Coombs.

management

Dacă hemoliza este secundară unei cauze subiacente, aceasta trebuie tratată și orice medicamente implicate oprite.

Este obișnuit să se trateze pacienții inițial cu prednisolon 1 mg/kg pe cale orală. Un răspuns este observat în 70-80% din cazuri, dar poate dura până la 3 săptămâni; o creștere a hemoglobinei va fi egalată cu o scădere a bilirubinei, LDH și a nivelurilor reticulocitelor. Odată ce hemoglobina s-a normalizat și reticulocitoza s-a rezolvat, doza de corticosteroizi poate fi redusă lent în aproximativ 10 săptămâni. Corticosteroizii acționează prin scăderea distrugerii macrofagelor a celulelor roșii acoperite cu anticorpi și prin reducerea producției de anticorpi.

Sprijinul transfuzional poate fi necesar pentru probleme care pun viața în pericol, cum ar fi dezvoltarea insuficienței cardiace sau scăderea rapidă și neîncetată a hemoglobinei. Ar trebui utilizat cel mai puțin incompatibil sânge, dar acesta poate da naștere la reacții de transfuzie sau la dezvoltarea de aloanticorpi.

Dacă hemoliza nu răspunde la corticosteroizi sau poate fi stabilizată doar prin doze mari, atunci trebuie luată în considerare splenectomia. Aceasta elimină un loc principal de distrugere a globulelor roșii și producerea de anticorpi, cu un răspuns bun în 50-60% din cazuri. Operația poate fi efectuată laparoscopic cu morbiditate redusă. Dacă splenectomia nu este adecvată, poate fi luată în considerare terapia imunosupresoare alternativă cu azatioprină sau ciclofosfamidă. Acest lucru este cel mai puțin potrivit pentru pacienții tineri, la care imunosupresia pe termen lung prezintă un risc de neoplasme secundare. Anticorpul monoclonal anti-CD20 (celule B), rituximab, a avut un oarecare succes în cazuri dificile.

Boala aglutinină rece

Acest lucru se datorează anticorpilor, de obicei IgM, care se leagă de celulele roșii la temperaturi scăzute și le determină aglutinarea. Poate provoca hemoliză intravasculară dacă apare fixarea complementului. Acest lucru poate fi cronic atunci când anticorpul este monoclonal sau acut sau tranzitoriu când anticorpul este policlonal.

Boala cronică de aglutinină rece

Acest lucru afectează pacienții vârstnici și poate fi asociat cu un limfom cu celule B de grad scăzut. Provoacă o hemoliză intravasculară de grad scăzut, cu degete de la mâini, degetele de la picioare, urechi sau nas reci, dureroase și adesea albastre (așa-numita acrocianoză). Acesta din urmă se datorează aglutinarii eritrocitelor în vasele mici din aceste zone expuse mai reci. Filmul de sânge arată aglutinarea globulelor roșii și MCV poate fi fals ridicat, deoarece este automatizat

analizoarele detectează agregatele ca celule unice. IgM monoclonal are de obicei specificitate anti-I sau, mai rar, anti-i. Tratamentul se adresează oricărui limfom subiacent, dar dacă boala este idiopatică, atunci pacienții trebuie să păstreze extremitățile calde, mai ales iarna. Unii pacienți răspund la terapia cu corticosteroizi și poate fi luată în considerare transfuzia de sânge, dar proba de potrivire încrucișată trebuie plasată într-un balon de transport la o temperatură de 37°C și sângele administrat printr-un încălzitor de sânge. Toți pacienții trebuie să primească suplimente de acid folic.

Alte cauze ale aglutinarii la rece

Aglutinarea la rece poate apărea în asociere cu Mycoplasma pneumoniae sau cu mononucleoza infecțioasă. Hemoglobinuria paroxistică rece este o cauză foarte rară întâlnită la copii, în asociere cu infecția virală sau bacteriană. Un anticorp IgG se leagă de celulele roșii din circulația periferică, dar liza are loc în circulația centrală atunci când are loc fixarea complementului. Acest anticorp este denumit anticorp Donath-Landsteiner și are specificitate împotriva antigenului P de pe celulele roșii.

Anemia hemolitică aloimună

Anemia hemolitică aloimună este cauzată de anticorpi împotriva eritrocitelor non-auto și apare după o transfuzie de neegalat (p. 1016), sau după sensibilizarea mamei la antigenele paterne de pe celulele fetale (boala hemolitică a nou-născutului, p. 1014).

Anemia hemolitică non-imună

Traumă fizică

Perturbarea fizică a globulelor roșii poate apărea într-o serie de condiții și se caracterizează prin prezența fragmentelor de celule roșii pe filmul sanguin și markeri ai hemolizei intravasculare:

Valve mecanice ale inimii. Debitul mare prin valve incompetente sau scurgeri periprotetice prin inelul de sutură care ține o supapă în poziție duc la deteriorarea forței de forfecare.

hemoglobinurie martie. Exercițiile intense, cum ar fi marșul prelungit sau alergarea la maraton, pot provoca leziuni ale globulelor roșii în capilarele de la picioare.

Leziuni termice. Arsurile severe provoacă leziuni termice ale globulelor roșii, caracterizate prin fragmentare și prezența microsferocitelor în sânge.

Anemie hemolitică microangiopatică. Depunerea de fibrină în capilare poate provoca perturbarea severă a celulelor roșii. Poate apărea într-o mare varietate de afecțiuni: carcinomatoză diseminată, hipertensiune arterială malignă sau indusă de sarcină, sindrom hemolitic uremic (p. 495), purpură trombotică trombocitopenică (p. 1056) și coagulare intravasculară diseminată (p. 1055).

Infecţie

Malaria cu Plasmodium falciparum (p. 353) poate fi asociată cu hemoliză intravasculară; când este severă, aceasta se numește febră de apă neagră din cauza hemoglobinuriei asociate. Septicemia Clostridium perfringens (p. 305), de obicei în contextul colangitei ascendente, poate determina hemoliză intravasculară severă cu sferocitoză marcată datorită producției bacteriene a unei lecitinaze care distruge membrana eritrocitară.

Produse chimice sau medicamente

Dapsona și sulfasalazina provoacă hemoliză prin denaturarea oxidativă a hemoglobinei. Hemoglobina denaturată formează corpi Heinz în celulele roșii, vizibile la colorarea supravitală cu albastru de cresil strălucitor. Gazul de arsen, cuprul, cloraţii, nitriții și derivații de nitrobenzen pot provoca hemoliză.

Hemoglobinurie paroxistică nocturnă

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (PNH) este o expansiune clonală dobândită, nemalignă, rară a celulelor stem hematopoietice cu deficit de proteină ancoră GPI; are ca rezultat hemoliză intravasculară și anemie din cauza sensibilității crescute a globulelor roșii la liza de către complement. Episoadele de hemoliză intravasculară au ca rezultat hemoglobinurie, cel mai vizibilă în urina dimineață devreme, care are o culoare caracteristică roșu-brun. Boala este asociată cu un risc crescut de tromboză venoasă în locuri neobișnuite, cum ar fi ficatul sau abdomenul. HNP este, de asemenea, asociată cu insuficiență hipoplazică a măduvei osoase, anemie aplastică și sindrom mielodisplazic (pp. 1048 și 1041). Managementul este de susținere cu transfuzii și tratamentul trombozei. Recent, anticorpul monoclonal anti-complement C5 eculizumab s-a dovedit a fi eficient în reducerea hemolizei.

Hemoglobinopatii

Aceste boli sunt cauzate de mutații care afectează genele care codifică lanțurile globinei ale moleculei de hemoglobină. Hemoglobina normală este formată din două lanțuri de globine

alfa și două non-alfa. Lanțurile alfa globinei sunt produse de-a lungul vieții, inclusiv la făt, astfel încât mutațiile severe pot provoca moartea intrauterină. Producția de lanțuri non-alfa variază în funcție de vârstă; hemoglobina fetală (HbF-aa/yy) are două lanțuri gamma, în timp ce hemoglobina adultă predominantă (HbA-aa/PP) are două lanțuri beta. Astfel, tulburările care afectează lanțurile beta nu apar decât după vârsta de 6 luni. O cantitate mică constantă de hemoglobină A2 (HbA2-aa/ 66, de obicei mai puțin de 2%) este produsă de la naștere.

Distribuția geografică a hemoglobinopatiilor comune este prezentată în Figura 24.23. Hemoglobinopatiile pot fi clasificate în anomalii calitative sau cantitative.

Anomalii calitative - hemoglobine anormale

În anomaliile calitative (numite hemoglobine anormale), există o alterare importantă din punct de vedere funcțional în structura de aminoacizi a lanțurilor polipeptidice ale lanțurilor globinei. Sunt cunoscute câteva sute de astfel de variante; ele au fost desemnate inițial prin litere ale alfabetului, de exemplu S, C, D sau E, dar acum sunt descrise prin nume luate de obicei din orașul sau districtul în care au fost descriși pentru prima dată. Cel mai cunoscut exemplu este hemoglobina S, care se găsește în anemia falciforme. Mutațiile din jurul buzunarelor de legare a hemului fac ca inelul hemului să cadă din structură și să producă o hemoglobină instabilă. Aceste substituții modifică adesea sarcina lanțurilor globinei, producând o mobilitate electroforetică diferită și aceasta formează baza pentru

Talasemia

Anemia cu celule falciforme

HbC

HbD

HbE

Fig. 24.23 Distribuția geografică a hemoglobinopatiilor. Din Hoffbrand și Pettit 1992 - vezi p. 1056.

Utilizarea diagnostică a electroforezei hemoglobinei pentru identificarea hemoglobinopatiilor.

Anomalii cantitative – talasemii

În anomaliile cantitative (talasemii), există mutații care determină o rată redusă de producție a unuia sau altuia dintre lanțurile globinei, modificând raportul dintre lanțurile alfa și non-alfa. În alfa-talasemie sunt prezente lanțuri beta în exces, în timp ce în beta-talasemie sunt prezente lanțuri alfa în exces. Lanțurile în exces precipită, provocând deteriorarea membranei celulelor roșii și reducerea supraviețuirii celulelor roșii.

Anemia cu celule falciforme

Drepanocitul rezultă dintr-un singur acid glutamic cu substituția valinei în poziția 6 a lanțului polipeptidic al beta-globinei. Se moștenește ca trăsătură autosomal recesivă (p. 53). Homozigoții produc numai lanțuri beta anormale care produc hemoglobina S (HbS, denumită SS), iar acest lucru are ca rezultat sindromul clinic al siclemiei. Heterozigoții produc un amestec de lanțuri beta normale și anormale care produc HbA și HbS normale (numite AS), iar acest lucru are ca rezultat trăsătura de celule seceră asimptomatică clinic.

Epidemiologie

Frecvența heterozigoților este de peste 20% în Africa tropicală (vezi Fig. 24.23). În populațiile negre americane, trăsătura celulelor falciforme are o frecvență de 8%. Indivizii cu trăsătură falciforme sunt relativ rezistenți la efectele letale ale malariei falciparum în copilăria timpurie; prevalența ridicată în Africa ecuatorială poate fi explicată prin avantajul de supraviețuire pe care îl conferă zonelor în care malaria falciparum este endemică. Cu toate acestea, pacienții homozigoți cu anemie falciforme nu au o rezistență mai mare la malaria falciparum.

Patogeneza

Când hemoglobina S este dezoxigenată, moleculele de hemoglobină polimerizează pentru a forma structuri pseudocristaline cunoscute sub numele de „tactoizi”. Acestea distorsionează membrana celulelor roșii și produc celule caracteristice în formă de seceră (Fig. 24.24). Polimerizarea este reversibilă atunci când are loc reoxigenarea. Cu toate acestea, deformarea membranei celulelor roșii poate deveni permanentă, iar globulele roșii „seceră ireversibil”. Cu cât concentrația de hemoglobină falciformă este mai mare în celula individuală, cu atât se formează mai ușor tactoizii, dar acest proces poate fi îmbunătățit sau întârziat de prezența altor hemoglobine. Astfel, varianta anormală a hemoglobinei C participă la polimerizare mai ușor decât hemoglobina A, în timp ce hemoglobina F inhibă puternic polimerizarea.

Caracteristici clinice

Secerizarea este precipitată de hipoxie, acidoză, deshidratare și infecție. Celulele falciforme ireversibile au o supraviețuire scurtă și astupă vasele în microcirculație. Acest lucru are ca rezultat o serie de sindroame acute, denumite „crize” și leziuni cronice ale organelor (Fig. 24.24):

Criza vaso-ocluzivă dureroasă. Blocarea vaselor mici în os produce durere osoasă acută severă. Aceasta afectează zonele măduvei active: mâinile și picioarele la copii (așa-numita dactilită) sau femurale, humerii, coastele, pelvisul și vertebrele la adulți. Pacienții au de obicei un răspuns sistemic cu tahicardie, transpirație și febră. Aceasta este cea mai frecventă criză.

Sindromul secerului toracic. Aceasta poate urma unei crize vasoocluzive și este cea mai frecventă cauză de deces în secera adulților. Infarctul măduvei osoase are ca rezultat embolii de grăsime la plămâni, care provoacă în continuare secerizare și infarct, ducând la insuficiență ventilatorie dacă nu este tratată.

Criza de sechestrare. Tromboza fluxului venos dintr-un organ provoacă pierderea funcției și mărirea acută dureroasă. La copii, splina este cel mai frecvent loc. Mărirea masivă a splinei poate duce la anemie severă, colaps circulator și moarte. Secerizarea recurentă în splină în copilărie duce la infarct și adulții pot să nu aibă splina funcțională. La adulți, ficatul poate suferi sechestrare cu dureri severe din cauza întinderii capsulare. Priapismul este o complicație observată la bărbații afectați.

Criza aplastică. Infecția cu parvovirus uman B19 are ca rezultat o aplazie severă, dar autolimitată a celulelor roșii. Aceasta produce o hemoglobină foarte scăzută, care poate provoca insuficiență cardiacă. Spre deosebire de toate celelalte crize de seceră, numărul de reticulocite este scăzut.

Investigatii

Pacienții cu drepanoză au o anemie compensată, de obicei în jur de 60-80 g/L. Filmul de sânge prezintă celule falciforme, celule țintă și caracteristici ale hiposplenismului. Este prezentă o reticulocitoză. Prezența HbS poate fi demonstrată prin expunerea celulelor roșii la un agent reducător, cum ar fi ditionitul de sodiu; HbA dă o soluție limpede, în timp ce HbS polimerizează pentru a produce o soluție tulbure. Aceasta formează baza testelor de screening de urgență înainte de intervenția chirurgicală în grupurile etnice adecvate, dar nu poate face distincția între trăsătura celulelor falciforme și boală. Diagnosticul definitiv necesită electroforeza hemoglobinei pentru a demonstra absența HbA, 2-20% HbF și predominanța HbS. Ambii părinți ai individului afectat vor avea trăsătura de celule seceră.

management

Toți pacienții cu drepană trebuie să primească profilaxie zilnică cu acid folic și penicilină V pentru a proteja împotriva infecției pneumococice, care poate fi letală în prezența hiposplenismului. Acești pacienți trebuie vaccinați împotriva pneumococului, meningococului, Haemophilus influenzae B, hepatitei B și gripei sezoniere.

Crizele vaso-ocluzive sunt gestionate prin rehidratare agresivă, oxigenoterapie, analgezie adecvată (care necesită adesea opiacee) și antibiotice. Transfuzia ar trebui să fie cu sânge complet genotipat ori de câte ori este posibil. Transfuzia simplă de completare poate fi utilizată într-o criză de sechestrare sau aplastică. Un program regulat de transfuzie pentru

suprimarea producției de HbS și menținerea nivelului de HbS sub 30% poate fi indicat la pacienții cu complicații severe recurente, cum ar fi accidentele cerebrovasculare la copii sau sindroamele toracice la adulți. Transfuzia de schimb, în care un pacient este concomitent venesecat și transfuzat pentru a înlocui HbS cu HbA, poate fi utilizată în crize care pun viața în pericol sau pentru a pregăti pacienții pentru intervenție chirurgicală.

Un nivel ridicat de HbF inhibă polimerizarea HbS și reduce falsificarea. Pacienții cu boală falciformă și niveluri ridicate de HbF au un curs clinic ușor, cu puține crize. Unii agenți sunt capabili să mărească sinteza HbF și acest lucru a fost utilizat pentru a reduce frecvența crizelor severe. Agentul citotoxic oral hidroxicarbamidă s-a dovedit a avea beneficii clinice cu efecte secundare acceptabile la copii și adulți care au crize severe recurente.

Au fost efectuate relativ puține transplanturi de celule stem alogene de la frați potriviți cu HLA, dar această procedură pare să fie potențial curativă (p. 1017).

Prognoză

În Africa, puțini copii cu anemie falciforme supraviețuiesc până la viața adultă fără asistență medicală. Chiar și cu

asistență medicală standard, aproximativ 15% mor până la vârsta de 20 de ani și 50% până la vârsta de 40 de ani.

Alte hemoglobine anormale

O altă hemoglobinopatie cu lanț beta, boala hemoglobinei C (HbC), este silențioasă din punct de vedere clinic, dar asociată cu microcitoză și celule țintă de pe filmul sanguin. Heterozigoții compuși care moștenesc o genă HbS și o genă HbC de la părinți au hemoglobină SC, care se comportă ca o formă ușoară de siclemie. Boala SC este asociată cu o frecvență redusă a crizelor, dar nu este neobișnuit legată de complicații în timpul sarcinii și retinopatie.

Talasemiile

Talasemia este o afectare moștenită a producției de hemoglobină, în care există eșecul parțial sau complet de a sintetiza un anumit tip de lanț de globină. În alfa-talasemie, poate apărea întreruperea uneia sau a ambelor alele de pe cromozomul 16, cu producerea unor lanțuri de alfa globine sau deloc. În beta-talasemie, producția defectuoasă rezultă de obicei din mutațiile punctuale dezactivate care nu provoacă producția de lanț beta (Ș0) sau redusă (P“).

Beta-talasemie

Eșecul sintetizării lanțurilor beta (beta-talasemie) este cel mai frecvent tip de talasemie, cel mai răspândit în zona mediteraneană. Heterozigoții au talasemie minoră, o afecțiune în care există de obicei anemie ușoară și dizabilitate clinică mică sau deloc, care poate fi detectată numai atunci când terapia cu fier pentru o anemie microcitară ușoară eșuează. Homozigoții (talasemie majoră) fie sunt incapabili să sintetizeze hemoglobina A, fie, în cel mai bun caz, produc foarte puțin; dupa primele 4-6 luni de viata, dezvolta anemie hipocromica profunda. Caracteristicile de diagnosticare sunt rezumate în Caseta 24.42. Apar grade intermediare de severitate.

Management si prevenire

Vezi Caseta 24.43. Cura este acum o posibilitate pentru copiii selectați, cu transplant alogen de celule stem hematopoietice (p. 1017).

Este posibil să se identifice un făt cu beta-talasemie homozigotă prin obținerea de material vilos corionic pentru analiza ADN-ului suficient de timpuriu în timpul sarcinii pentru a permite întreruperea. Această examinare este adecvată numai dacă se știe că ambii părinți sunt purtători (beta-talasemie minoră) și vor accepta rezilierea.

Alfa-talasemie

Sinteza lanțului alfa redusă sau absentă este comună în Asia de Sud-Est. Există doi loci genei alfa pe cromozomul 16 și, prin urmare, fiecare individ poartă patru alele genei alfa.

Dacă unul este șters, nu există niciun efect clinic.

Dacă două sunt șterse, poate exista o anemie hipocromă ușoară.

Dacă trei sunt șterse, pacientul are boala hemoglobinei H.

Dacă toate cele patru sunt șterse, copilul este născut mort (hydrops fetalis).

Hemoglobina H este un tetramer cu lanț beta, format din excesul de lanțuri beta, care este inutil din punct de vedere funcțional, astfel încât pacienții se bazează pe nivelurile lor scăzute de HbA pentru transportul oxigenului. Tratamentul hemoglobinei H

Caracteristicile de diagnostic ale beta-talasemiei

Beta-talasemie majoră (homozigoți)

Anemie hipocromă profundă

Dovezi de displazie severă de celule roșii

Eritroblastoza

Absența sau reducerea semnificativă a cantității de hemoglobină A

Niveluri crescute de hemoglobină F

Dovezi că ambii părinți au talasemie minoră

Beta-talasemie minoră (heterozigoți)

Anemie ușoară

Eritrocite hipocrome microcitare (nu sunt cu deficit de fier)

Unele celule țintă

Bazofilie punctată

Creșterea fracției hemoglobinei A2

24.43 Tratamentul beta-talasemiei majore

Hemoglobina medie: scade odată cu vârsta la ambele sexe, dar se menține cu mult în intervalul de referință. Când are loc o hemoglobină scăzută, aceasta se datorează, în general, unei boli.

Anemia nu poate fi niciodată considerată „normală” la bătrânețe.

Simptome: pot fi subtile și insidioase. Caracteristicile cardiovasculare, cum ar fi dispneea și edemul, și caracteristicile cerebrale precum amețelile și apatia, tind să predomine.

Feritină: dacă este mai mică de 45 pg/L la persoanele în vârstă, este foarte predictivă pentru deficitul de fier.

Fier seric și transferină: scad odată cu vârsta din cauza prevalenței altor tulburări și nu sunt indicatori de încredere ai deficienței.

Cea mai frecventă cauză a deficitului de fier: pierderea sângelui gastrointestinal.

Cauza cea mai frecventă a deficitului de vitamina B12: anemie pernicioasă, deoarece prevalența gastritei atrofice cronice crește la bătrânețe.

Simptome neuropsihiatrice asociate cu deficitul de vitamina B12: asociere bine stabilită, dar nu a fost demonstrată clar o relație cauzală. Demența asociată cu deficit de vitamina B12 în absența anomaliilor hematologice este rară.

Anemia bolilor cronice: frecventă la bătrânețe din cauza prevalenței în creștere a bolilor care inhibă transportul fierului.

MALIGNE HEMATOLOGICE

Afecțiunile maligne hematologice apar atunci când procesele care controlează proliferarea sau apoptoza sunt corupte în celulele sanguine. Dacă sunt implicate celule diferențiate mature, celulele vor avea o fracțiune de creștere scăzută și vor produce neoplasme indolente, cum ar fi limfoamele de grad scăzut sau leucemiile cronice, atunci când pacienții au o supraviețuire așteptată de mulți ani. În schimb, dacă sunt implicate mai multe celule stem primitive, celulele pot avea cele mai mari fracții de creștere dintre toate neoplasmele umane, producând boli rapid progresive, care pun viața în pericol, cum ar fi leucemiile acute sau limfoamele de grad înalt. Implicarea celulelor stem pluripotente produce cele mai agresive leucemii acute. În general, neoplasmele hematologice sunt boli ale pacienților vârstnici, excepții fiind leucemia limfoblastică acută, care afectează predominant copiii, și limfomul Hodgkin, care afectează persoanele cu vârsta cuprinsă între 20-40 de ani. Managementul pacienților tineri cu malignitate hematologică este deosebit de dificil (Caseta 24.45).

Leucemii

Leucemiile sunt tulburări maligne ale compartimentului celulelor stem hematopoietice, asociate în mod caracteristic cu un număr crescut de celule albe în măduva osoasă și/sau sângele periferic. Cursul leucemiei poate varia de la câteva zile sau săptămâni la mulți ani, în funcție de tip.

Epidemiologie și etiologie

Incidența leucemiei de toate tipurile în populație este de aproximativ 10/100 000 pe an, din care puțin sub jumătate sunt cazuri de leucemie acută. Bărbații sunt afectați mai frecvent decât femeile, raportul fiind de aproximativ 3:2 în leucemia acută, 2:1 în leucemia limfocitară cronică și 1,3:1 în leucemia mieloidă cronică.

Consecințele malignității hematologice în adolescență

Protocoale de management personalizate: cele mai eficiente scheme de tratament pentru leucemie și limfom diferă între copii și adulți. Pacienții adolescenți pot fi tratați cel mai adecvat în centre specializate.

Efecte psihosociale: adolescenții care urmează tratament pentru afecțiuni hematologice maligne pot suferi consecințe semnificative asupra școlarizării și dezvoltării lor sociale și necesită sprijin din partea unei echipe multidisciplinare.

„Efecte tardive": adolescenții care au fost tratați cu chimioterapie și/sau radioterapie în copilărie pot prezenta riscul unei game largi de complicații, în funcție de regiunea

iradiată, de doza de radiații și de medicamentele utilizate. Complicațiile deosebit de relevante în această grupă de vârstă includ statura mică, deficiența hormonului de creștere, pubertatea întârziată și disfuncția cognitivă care afectează școlarizarea (după iradierea craniană). Urmărirea pe tot parcursul vieții este adesea efectuată pentru a detecta și gestiona aceste efecte tardive și pentru a face față consecințelor cum ar fi infertilitatea și malignitatea secundară.

Factori de risc pentru leucemie

Radiații ionizante

După bombardarea atomică a orașelor japoneze (leucemie mieloidă)

Radioterapia pentru spondilita anchilozantă

Diagnostic cu raze X ale fătului în sarcină

Medicamente citotoxice

În special agenți alchilanți (leucemie mieloidă, de obicei după o perioadă latentă de câțiva ani)

Expunerea industrială la benzen

Retrovirusuri

O formă rară de leucemie/limfom cu celule T pare să fie asociată cu un retrovirus similar cu virusurile care provoacă leucemie la pisici și bovine.

Genetic

Geamăn identic de pacienți cu leucemie

Sindromul Down și anumite alte tulburări genetice

Imunologic

Stări de imunodeficiență (de exemplu hipogamaglobulinemie)

Există o variație geografică a incidenței, cea mai izbitoare fiind raritatea leucemiei limfocitare cronice la rasele chineze și înrudite. Leucemia acută apare la toate vârstele. Leucemia limfoblastică acută prezintă un vârf de incidență la copiii cu vârsta cuprinsă între 1-5 ani. Toate formele de leucemie mieloidă acută au cea mai scăzută incidență în viața adultului tânăr și există o creștere uimitoare peste vârsta de 50 de ani. Leucemiile cronice apar în principal la vârsta mijlocie și în vârstă.

Cauza leucemiei este necunoscută la majoritatea pacienților. Cu toate acestea, au fost identificați mai mulți factori de risc (caseta 24.46).

Terminologie și clasificare

Leucemiile sunt clasificate în mod tradițional în patru grupe principale:

leucemie limfoblastica acuta (ALL)

leucemie mieloidă acută (AML)

leucemie limfocitară cronică (LLC)

leucemie mieloidă cronică (LMC).

În leucemia acută are loc proliferarea celulelor stem primitive, ducând la o acumulare de blaşti, predominant în măduva osoasă, care determină insuficienţa măduvei osoase. În leucemia cronică, clona malignă este capabilă să se diferenţieze, rezultând o acumulare de celule mai mature. Celulele limfocitare și limfoblastice sunt cele derivate din celulele stem limfoide (celule B și celule T). Mieloid se referă la celelalte linii: adică precursori ai eritrocitelor, granulocitelor, monocitelor și trombocitelor (vezi Fig. 24.2, p. 993).

Diagnosticul de leucemie este de obicei suspectat dintr-o hemoleucogramă anormală, adesea un număr crescut de alb, și este confirmat prin examinarea măduvei osoase. Aceasta include morfologia celulelor anormale, analiza markerilor de suprafață celulară (imunofenotipare), anomalii cromozomiale specifice clonelor și modificări moleculare. Aceste rezultate sunt încorporate în clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) a tumorilor țesuturilor hematopoietice și limfoide; subclasificarea leucemiilor acute este prezentată în Caseta 24.47. Caracteristicile măduvei osoase nu numai că oferă o

Clasificarea OMS a leucemiei acute

Leucemie mieloidă acută (AML) cu anomalii genetice recurente

AML cu t(8;21), produs genetic AML-ETO

AML cu eozinofilie inv(16) sau t(16;16), produs genetic CBFP-MYH11

Leucemie promielocitară acută t(15;17), produs genetic PML-RARA

AML cu t(9;11)(p22;q23), produs genetic MLLT3-MLL

AML cu t(6;9)(p23;q34), produs genetic DEK-NUP214

AML cu inv(3)(q21q26.2) sau t(3;3)(q21;q26.2), produs genetic RPN1-EVI1

Leucemie mieloidă acută cu modificări legate de mielodisplazie

ex. În urma unui sindrom mielodisplazic

Neoplasme mieloide legate de terapie

de exemplu, agent de alchilare sau inhibitor al topoizomerazei II

Sarcom mieloid

Proliferări mieloide legate de sindromul Down

Leucemie mieloidă acută nespecificată altfel

de exemplu LMA cu sau fără diferențiere, leucemie mielomonocitară acută, eritroleucemie, leucemie megacarioblastică, sarcom mieloid

Leucemie limfoblastică acută (ALL)

Precursorul B ALL

Precursor T ALL

diagnostic precis, dar oferă și informații valoroase de prognostic, permițând ca terapia să fie adaptată bolii pacientului.

Leucemie acută

Există un eșec al maturării celulare în leucemia acută. Proliferarea celulelor care nu se maturizează duce la o acumulare de celule primitive care ocupă tot mai mult spațiu medular în detrimentul elementelor hematopoietice normale. În cele din urmă, această proliferare se revarsă în sânge. Leucemia mieloidă acută (AML) este de aproximativ patru ori mai frecventă decât leucemia limfoblastică acută (ALL) la adulți. La copii proporțiile sunt inversate, varietatea limfoblastică fiind mai frecventă. Caracteristicile clinice sunt de obicei cele ale insuficienței măduvei osoase (anemie, sângerare sau infecție - pp. 1001, 1006 și 1008).

Investigatii

Examenul de sânge arată de obicei anemie cu un MCV normal sau crescut. Numărul de leucocite poate varia de la 1 x 109/L până la 500 x 109/L sau mai mult. La majoritatea pacienților, numărul este sub 100 x 109/L. Trombocitopenia severă este obișnuită, dar nu invariabilă. Frecvent, celulele blastice sunt observate în filmul de sânge, dar uneori celulele blastice pot fi rare sau absente. O examinare a măduvei osoase va confirma diagnosticul. Măduva osoasă este de obicei hipercelulară, cu înlocuirea elementelor normale cu celule blastice leucemice în diferite grade (dar mai mult de 20% din celule) (Fig. 24.25). Prezența tijelor Auer în citoplasma celulelor blastice indică un tip mieloblastic de leucemie. Clasificarea și prognosticul sunt determinate prin imunofenotipizare, analiză cromozomială și moleculară, așa cum se arată în Figura 24.26.

management

Strategia generală pentru leucemia acută este prezentată în Figura 24.27. Prima decizie trebuie să fie dacă se acordă sau nu un tratament specific. Acesta este, în general, agresiv, are numeroase efecte secundare și poate să nu fie adecvat pentru persoanele foarte în vârstă sau pacienții cu comorbidități grave (cap. 7 și 11). La acești pacienți, de susținere

tratamentul poate aduce o îmbunătățire considerabilă a stării de bine.

Terapie specifică

Dacă a fost luată decizia de a începe o terapie specifică, pacientul trebuie pregătit conform recomandărilor din Caseta 24.48. Nu este înțelept să încerci un management agresiv al leucemiei acute, cu excepția cazului în care sunt disponibile servicii adecvate pentru furnizarea terapiei de susținere.

Scopul tratamentului este de a distruge clona leucemică a celulelor fără a distruge compartimentul rezidual de celule stem normale din care va avea loc repopularea țesuturilor hematopoietice. Există trei faze:

Inducerea remisiunii. În această fază, cea mai mare parte a tumorii este distrusă prin chimioterapie combinată. Pacientul trece printr-o perioadă de hipoplazie severă a măduvei osoase, necesitând sprijin intensiv și îngrijire internată din partea unei echipe multidisciplinare special pregătite.

Consolidarea remisiunii. Dacă a fost obținută remisiunea, boala reziduală este atacată de terapie în timpul fazei de consolidare. Aceasta constă într-un număr de cursuri de chimioterapie, din nou ducând la perioade de hipoplazie medulară. În leucemia cu prognostic prost, aceasta poate include transplantul de celule stem hematopoietice.

Menținerea remisiunii. Dacă pacientul este încă în remisie după faza de consolidare pentru LAL, se acordă o perioadă de terapie de întreținere, cu individul în ambulatoriu și tratament constând într-un ciclu repetat de administrare a medicamentului. Acest lucru se poate prelungi până la 3 ani dacă nu apare recidiva.

La pacienții cu LLA, este necesar să se administreze tratament profilactic sistemului nervos central, deoarece acesta este un loc sanctuar în care terapia standard nu

Infecții existente identificate și tratate (de exemplu, infecții ale tractului urinar, candidoză orală, infecții dentare, gingivale și ale pielii) Anemia corectată prin transfuzie de concentrat de celule roșii Sângerare trombocitopenică controlată prin transfuzii de trombocite

Dacă este posibil, cateter venos central (de exemplu, linia Hickman) introdus pentru a facilita accesul la circulație pentru administrarea de chimioterapie, lichide, produse din sânge și alte medicamente de susținere

Riscul de liză tumorală a fost evaluat și a început prevenirea: lichide cu alopurinol sau rasburicază

Regimul terapeutic explicat cu atenție pacientului și obținerea consimțământului informat

Luarea în considerare a intrării în studiu clinic

pătrunde. Aceasta constă de obicei într-o combinație de iradiere craniană, chimioterapie intratecală și metotrexat în doze mari, care traversează bariera hematoencefalică.

După aceea, terapia specifică este întreruptă și pacientul este observat.

Detaliul orarelor acestor tratamente se găsește în textele de specialitate. Medicamentele cele mai frecvent utilizate sunt enumerate în Caseta 24.49. În general, dacă un pacient nu reușește să intre în remisie cu tratamentul de inducție, pot fi încercate combinații alternative de medicamente, dar perspectivele sunt slabe dacă nu se poate obține remisiunea. Boala care recidivează în timpul tratamentului sau la scurt timp după încheierea acestuia are un prognostic prost și este dificil de tratat. Cu cât apare mai mult timp după încheierea tratamentului, cu atât este mai probabil ca tratamentul suplimentar să fie eficient.

La unii pacienți, chimioterapia paliativă alternativă, care nu este concepută pentru a obține remisie, poate fi utilizată pentru a reduce proliferarea excesivă a leucocitelor. Medicamentele utilizate în acest scop includ hidroxicarbamida și

mercaptopurina. Scopul este de a reduce numărul de blaturi fără a induce insuficiența măduvei osoase.

Terapie de susținere

Terapia agresivă și potențial curativă, care implică perioade de insuficiență severă a măduvei osoase, nu ar fi posibilă fără îngrijire adecvată de susținere. Următoarele probleme apar de obicei.

Anemie. Anemia este tratată cu transfuzii concentrate de celule roșii.

Sângerare. Sângerarea trombocitopenică necesită transfuzii de trombocite, cu excepția cazului în care sângerarea este banală. Transfuzia profilactică de trombocite trebuie efectuată pentru a menține numărul de trombocite peste 10 x 109/l. Anomalii de coagulare apar și necesită un diagnostic și tratament precis (p. 1050).

Infecție. Febra (> 38°C) care durează peste 1 oră la un pacient neutropenic indică o posibilă septicemie (vezi și p. 296). Antibioterapia parenterală cu spectru larg este esențială. Terapia empirică se administrează conform modelelor locale de rezistență bacteriologică: de exemplu, cu o combinație de aminoglicozidă (de exemplu gentamicină) și o penicilină cu spectru larg (de exemplu piperacilină/tazobactam) sau

un singur agent beta-lactamă (de exemplu meropenem). Organismele cel mai frecvent asociate cu sepsis neutropenic sever sunt bacteriile Gram-pozitive, cum ar fi Staphylococcus aureus și Stafilococul. epidermide, care sunt prezente pe piele și ajung la intrare prin canule și linii centrale. Infecțiile Gram-negative provin adesea din tractul gastrointestinal, care este afectat de mucozita indusă de chimioterapie; organisme precum Escherichia coli, Pseudomonas și Klebsiella spp. sunt susceptibile de a provoca o deteriorare clinică rapidă și trebuie acoperite cu terapia antibiotică empirică inițială. Infecția Gram-pozitivă poate necesita terapie cu vancomicină. Dacă febra nu s-a rezolvat după 3-5 zile, se adaugă terapie antifungică empirică (de exemplu un preparat lipozomal de amfotericină B, voriconazol sau caspofungină).

Pacienţii cu LLA sunt susceptibili la infecţia cu Pneumocystis jirovecii (p. 400), care provoacă o pneumonie severă. Profilaxia cu cotrimoxazol se administrează în timpul chimioterapiei. Diagnosticul poate necesita fie lavaj bronhoalveolar, fie biopsie pulmonară deschisă. Tratamentul este cu cotrimoxazol în doze mari, inițial intravenos, trecând la tratament oral cât mai curând posibil.

Infecţia cu Candida orală și faringiană este frecventă. Fluconazolul este eficient pentru tratamentul infecţiilor locale stabilite și pentru profilaxia candidomiei sistemice. Profilaxia altor infecții fungice sistemice, inclusiv Aspergillus, folosind itraconazol sau posaconazol, de exemplu, este o practică obișnuită în timpul chimioterapiei intensive cu risc ridicat. Acesta este adesea folosit împreună cu markerii sensibili ai infecției fungice timpurii pentru a ghida inițierea tratamentului (o „abordare preventivă").

Pentru infecția fungică sistemică cu Candida sau aspergiloză, este necesară administrarea intravenoasă de amfotericină lipozomală sau voriconazol.

Reactivarea infecţiei cu herpes simplex (pag. 325) apare frecvent în jurul buzelor și nasului în timpul terapiei ablative pentru leucemie acută și este tratată cu aciclovir. Acesta poate fi, de asemenea, prescris profilactic la pacienții cu antecedente de herpes labial sau titruri crescute de anticorpi împotriva herpesului simplex. Herpesul zoster care se manifestă ca varicelă sau, după reactivare, ca zona zoster (p. 318) trebuie tratat în stadiu incipient cu aciclovir în doze mari, deoarece poate fi fatal la pacienţii imunodeprimaţi.

Valoarea instalațiilor de izolare, cum ar fi camerele cu flux laminar, este discutabilă, dar poate contribui la conștientizarea personalului cu privire la practica atentă a îngrijirii cu barieră inversă. Izolarea poate fi stresantă din punct de vedere psihologic pentru pacient. Probleme metabolice. Este necesară monitorizarea frecventă a echilibrului de lichide și a funcției renale, hepatice și hemostatice. Pacienții sunt adesea sever anorexici și diareea este frecventă ca o consecință a efectelor secundare ale terapiei; pot fi dificil să bea și, prin urmare, necesită lichide intravenoase și electroliţi. Toxicitatea renală apare la unele antibiotice (de exemplu, aminoglicozide) și agenţi antifungici (amfotericină). Defalcarea celulară în timpul terapiei de inducție (sindromul de liză tumorală) eliberează ioni intracelulari și produși de degradare a acidului nucleic, provocând hiperkaliemie, hiperuricemie, hiperfosfatemie și hipocalcemie. Acest lucru poate provoca insuficiență

renală. Se administrează alopurinol și hidratare intravenoasă pentru a încerca să prevină acest lucru. La pacienții cu risc crescut de sindrom de liză tumorală, se poate utiliza rasburicaza profilactică (o enzimă recombinantă urat oxidază). Ocazional, poate fi necesară dializa.

Probleme psihologice. Sprijinul psihologic este un aspect cheie al îngrijirii. Pacienții trebuie ținuți informați, răspunsul la întrebările lor și temerile atenuate pe cât posibil. O abordare multidisciplinară a îngrijirii pacienților implică contribuția multor servicii, inclusiv psihologia. Membrii cheie ai echipei includ asistente medicale specializate in hematologie, care sunt adesea punctul central de contact pentru pacienti si familii pe parcursul bolii.

Transplant de celule stem hematopoietice

Acest lucru este descris la pagina 1017. La pacienții cu leucemie acută cu risc ridicat, HSCT alogen poate îmbunătăți supraviețuirea la 5 ani de la 20% la aproximativ 50%.

Prognoză

Fără tratament, supraviețuirea medie a pacienților cu leucemie acută este de aproximativ 5 săptămâni. Acest lucru poate fi extins la un număr de luni cu tratament de susținere.

Rezultatul în leucemia acută la adulți

5 ani în total

Leucemie mieloidă acută

Risc bun Leucemie promielocitară 76% t(15;17) t(8;21)

inv 16 sau t(16;16)

Risc redus Anomalii citogenetice 21% -5, -7, del

5q, abn(3q), complex (> 5)

AML intermediar cu niciun risc de 48% de mai sus

Leucemie limfoblastică acută

Cromozom Philadelphia cu risc redus 20%

Pacienții care obțin remisie cu terapie specifică au o perspectivă mai bună. Aproximativ 80% dintre pacienții adulți cu vârsta sub 60 de ani cu LLA sau AML obțin remisie, deși ratele de remisiune sunt mai mici pentru pacienții mai în vârstă. Cu toate acestea, rata de recidivă continuă să fie ridicată. Caseta 24.50 arată supraviețuirea în LLA și LMA și influența caracteristicilor prognostice.

Progresele în tratament au condus la o îmbunătățire constantă a supraviețuirii în urma leucemiei. Progresele includ introducerea de medicamente precum ATRA (tot acidul transretinoic) în leucemia acută promielocitară, care a redus foarte mult decesele cauzate de sângerare în această leucemie cu risc bun. Studiile actuale urmăresc să îmbunătățească supraviețuirea, în special în bolile standard și cu risc scăzut, cu strategii care includ HSCT alogene și terapii țintite, cum ar fi anticorpii monoclonali anti-CD33 și inhibitorii FLT3.

Leucemie mieloidă cronică

Leucemia mieloidă cronică (LMC) este o tulburare mieloproliferativă a celulelor stem care are ca rezultat proliferarea tuturor liniilor hematopoietice, dar care se manifestă predominant în seria granulocitară. Maturarea celulelor decurge destul de normal. Boala apare în principal între 30 și 80 de ani, cu o incidență maximă la 55 de ani. Este rară, cu o incidență anuală în Marea Britanie de 1,8/100 000 și reprezintă 20% din toate leucemiile. Se găsește la toate rasele.

Caracteristica definitorie a LMC este anomalia cromozomală cunoscută sub numele de cromozom Philadelphia (Ph). Acesta este un cromozom 22 scurtat care rezultă dintr-o translocare reciprocă a materialului cu cromozomul 9. Ruperea cromozomului 22 are loc în regiunea cluster point (BCR). Fragmentul din cromozomul 9 care se unește cu BCR poartă oncogena abl, care formează o genă de fuziune cu rămășițele BCR. Această genă de fuziune BCR ABL codifică o proteină de 210 kDa cu activitate tirozin kinază, care joacă un rol cauzator în boala ca oncogenă (p. 59), influențând proliferarea celulară, diferențierea și supraviețuirea. La unii pacienți la care analiza cromozomială convențională nu detectează un cromozom Ph, produsul genei BCR ABL este detectabil prin tehnici moleculare.

Istoria naturală

Boala are trei faze:

O fază cronică, în care boala răspunde la tratament și este ușor de controlat, care obișnuia să dureze 3-5 ani. Odată cu introducerea terapiei cu imatinib, această fază a fost prelungită la mai mult de 8 ani la mulți pacienți.

O fază accelerată (nu se vede întotdeauna), în care controlul bolii devine mai dificil.

Criza blastica, in care boala se transforma intr-o leucemie acuta, fie mieloida (70%), fie limfoblastica (30%), care este relativ refractara la tratament. Aceasta este cauza decesului la majoritatea pacientilor; prin urmare, supraviețuirea este dictată de momentul crizei de explozie, care nu poate fi prezis. Înainte de terapia cu imatinib (vezi mai jos), aproximativ 10% dintre pacienți pe an s-ar transforma. La cei tratați cu imatinib timp de până la 5 ani, doar între 0,5 și 2,5% s-au transformat în fiecare an.

Caracteristici clinice

Simptomele la prezentare pot include letargie, pierdere în greutate, disconfort abdominal și transpirație, dar aproximativ 25% dintre pacienți sunt asimptomatici la diagnostic. Splenomegalia este prezentă în 90%; în aproximativ 10%, mărirea este masivă, extinzându-se la peste 15 cm sub marginea costală. În cazurile de infarct splenic se poate auzi o frecare. Hepatomegalia apare în aproximativ 50%. Limfadenopatia este neobișnuită.

Investigatii

Rezultatele FBC sunt variabile între pacienți. Există de obicei o anemie normocitară, normocromă. Numărul de leucocite poate varia de la 10 la 600 x 109/L. La aproximativ o treime dintre pacienți, există un număr foarte mare de trombocite, uneori chiar de 2000 x 109/L. În filmul de sânge, se observă întreaga gamă de precursori ai granulocitelor, de la mieloblaste la neutrofile mature, dar celulele predominante sunt neutrofilele și mielocitele (vezi Fig. 24.3, p. 993). Mieloblastele constituie de obicei mai puțin de 10% din toate celulele albe. Există adesea o creștere absolută a eozinofilelor și bazofilelor, iar celulele roșii nucleate sunt frecvente. Dacă boala progresează printr-o fază accelerată, procentul de celule mai primitive crește. Transformarea exploziei este caracterizată printr-o creștere dramatică a numărului de explozii circulante. La pacienții cu trombocitoză, un număr foarte mare de trombocite poate persista în timpul tratamentului, atât în faza cronică, cât și în faza accelerată, dar de obicei scade dramatic la transformarea blastică. Bazofilia tinde să crească pe măsură ce boala progresează.

Măduva osoasă trebuie obținută pentru a confirma diagnosticul și faza bolii prin morfologie, analiza cromozomilor pentru a demonstra prezența cromozomului Ph și analiza ARN pentru a demonstra prezența produsului genei BCR ABL. Nivelurile de LDH din sânge sunt crescute, iar nivelul de acid uric poate fi ridicat din cauza degradarii celulare crescute.

management

Faza cronică

Imatinib, dasatinib și nilotinib inhibă în mod specific activitatea tirozin kinazei BCR ABL și reduc proliferarea necontrolată a celulelor albe. Sunt recomandate ca terapie de primă linie în LMC în fază cronică, producând răspuns citogenetic complet (dispariția cromozomului Ph) în 76% la 18 luni de terapie (Caseta 24.51). Pacienții sunt monitorizați prin examinarea repetată a măduvei osoase până când există un răspuns citogenetic complet și apoi prin reacție cantitativă în lanț a polimerazei (PCR) în timp real la 3 luni pentru transcrierile ARNm BCR ABL în sânge. Pentru cei care nu răspund sau nu progresează la imatinib, opțiunile includ inhibitori de tirozin kinază de a doua generație, cum ar fi dasatinib sau nilotinib, HSCT alogen (p. 1017) sau

„Ca terapie de primă linie în LMC, imatinib este mai bine tolerat și induce un răspuns citogenetic în ~87% din cazuri la 18 luni, comparativ cu ~35% răspuns la interferon plus citarabină”.

• O'Brien SG pentru anchetatorii IRIS. N Engl J Med 2003; 348:994-1004.

medicamentele citotoxice clasice precum hidroxicarbamida (hidroxiureea) sau interferonul. Hidroxicarbamida a fost utilizată anterior pe scară largă pentru controlul inițial al bolii și este încă utilă în acest context sau în situații paliative. Nu diminuează frecvența cromozomului Ph și nu afectează debutul transformării celulelor blastice. Interferonalfa a fost considerat tratament de primă linie înainte ca imatinib să fie dezvoltat. A fost administrat singur sau cu agentul de chimioterapie Ara-C și a controlat faza cronică a LMC la aproximativ 70% dintre pacienți.

Faza accelerată și criză de explozie

Managementul este mai dificil. Pentru pacienții care se prezintă în fază accelerată, imatinib este indicat dacă pacientul nu l-a primit deja. Hidroxicarbamida poate fi un singur agent eficient și poate fi încercată și citarabina în doză mică. Când are loc transformarea blastului, trebuie determinat tipul de celulă blast. Răspunsul la tratamentul adecvat pentru leucemie acută (vezi Caseta 24.49) este mai bun dacă boala este limfoblastică decât dacă este mieloblastică. Având în vedere răspunsul foarte slab în transformarea mieloblastică, există un argument puternic pentru terapia de susținere, în special la pacienții mai în vârstă.

Pacienții care progresează către boală în fază avansată cu imatinib pot răspunde la un inhibitor de tirozin kinaza de a doua generație și pot fi luați în considerare pentru HSCT alogen (p. 1017).

Leucemie limfocitară cronică

Leucemia limfocitară cronică (LLC) este cea mai frecventă varietate de leucemie, reprezentând 30% din cazuri. Raportul bărbați/femei este de 2: 1, iar vârsta medie la prezentare este de 65-70 de ani. În această boală, limfocitele B, care ar răspunde în mod normal la antigene prin transformare și formare de anticorpi, nu reușesc să facă acest lucru. Se acumulează o masă din ce în ce mai mare de celule imuno-incompetente, în detrimentul funcției imune și al hematopoiezei normale a măduvei osoase.

Caracteristici clinice

Debutul este de obicei insidios. Într-adevăr, la aproximativ 70% dintre pacienți, diagnosticul se pune incidental pe un FBC de rutină. Problemele prezente pot fi anemie, infecții, limfadenopatie nedureroasă și simptome sistemice, cum ar fi transpirații nocturne sau pierderea în greutate. Cu toate acestea, acestea apar mai des mai târziu în cursul bolii.

Investigatii

Diagnosticul se bazează pe reperele din sângele periferic ale unei limfocitoze mature (> 5 x 109/L) cu morfologie caracteristică și markeri de suprafață celulară. Imunofenotiparea dezvăluie că limfocitele sunt celule B monoclonale care exprimă antigenele celulelor B CD19 și CD23, fie cu lanțuri ușoare de imunoglobuline kappa sau lambda și, în mod caracteristic, un antigen al celulei T aberant, CD5.

Alte investigații utile în LLC includ un număr de reticulocite și un test Coombs direct, deoarece poate apărea anemie hemolitică autoimună (p. 1029). Nivelurile de imunoglobuline serice trebuie estimate pentru a stabili gradul de imunosupresie, care este frecvent și progresiv. Examenul măduvei osoase prin aspirat și trepan nu este esențial pentru diagnosticul LLC, dar poate fi de ajutor în cazuri dificile, pentru prognostic (pacienții cu afectare medulară difuză au o

Stadializarea leucemiei limfocitare cronice

Stadiul clinic A (60% pacienți)

Fără anemie sau trombocitopenie și mai puțin de trei zone de mărire limfoidă

Stadiul clinic B (30% pacienți)

Fără anemie sau trombocitopenie, cu trei sau mai multe zone implicate de mărire limfoidă

Stadiul clinic C (10% pacienți)

Anemie și/sau trombocitopenie, indiferent de numărul de zone de mărire a limfoidului

prognostic mai prost) și pentru a monitoriza răspunsul la terapie. Principalul factor de prognostic este stadiul bolii (Caseta 24.52); cu toate acestea, caracteristicile celulelor maligne, cum ar fi expresia CD38, anomalii ale cromozomului 11 sau 17 și absența mutațiilor genelor IgVH, indică, de asemenea, un prognostic mai prost.

management

Nu este necesar un tratament specific pentru majoritatea pacienților în stadiul clinic A, cu excepția cazului în care are loc o progresie. Speranța de viață este de obicei normală la pacienții în vârstă. Pacientului ar trebui să i se ofere informații clare despre LLC și să fie liniștit cu privire la natura indolentă a bolii, deoarece diagnosticul de leucemie provoacă inevitabil anxietate.

Tratamentul este necesar numai dacă există dovezi de insuficiență medulară, limfadenopatie masivă sau progresivă sau splenomegalie, simptome sistemice precum pierderea în greutate sau transpirații nocturne, creșterea rapidă a numărului de limfocite sau anemie hemolitică autoimună sau trombocitopenie. Terapia inițială pentru cei care necesită tratament (stadiile B și C) poate consta în chimioterapie orală cu agentul alchilant clorambucil. Acest lucru va reduce masa anormală de limfocite și va produce o îmbunătățire

simptomatică la majoritatea pacienților. Mai recent, analogul purinic fludarabina, în combinație cu agentul alchilant ciclofosfamidă și anticorpul monoclonal anti-CD20 rituximab, a crescut ratele de remisie și supraviețuirea fără boală, deși există riscuri crescute de infecție și afecțiuni maligne secundare. Insuficiența măduvei osoase sau citopeniile autoimune pot răspunde la corticosteroizi.

Îngrijirea de susținere este din ce în ce mai necesară în boala progresivă, de exemplu transfuzii pentru anemie simptomatică sau trombocitopenie, tratamentul prompt al infecțiilor și, pentru unii pacienți cu hipogamaglobulinemie, înlocuirea cu imunoglobuline. Radioterapia poate fi utilizată pentru limfadenopatia care provoacă disconfort sau obstrucție locală și pentru splenomegalia simptomatică. Splenectomia poate fi necesară pentru a îmbunătăți numărul scăzut de sânge din cauza distrugerii autoimune sau a hipersplenismului și poate ameliora splenomegalia masivă.

Prognoză

Majoritatea pacienților în stadiul clinic A au o speranță de viață normală, dar pacienții cu LLC avansată sunt mai susceptibili de a muri din cauza bolii sau a complicațiilor infecțioase. Supraviețuirea este influențată de caracteristicile prognostice ale leucemiei și de dacă pacienții pot tolera tratamentul intensiv. La cei tratați cu chimioterapie și rituximab, 90% sunt în viață 4 ani mai târziu (caseta 24.53).

CDM 24,53 Chimioterapia plus monoclonal anti-CD20

Terapia cu anticorpi CDVI în LLC

„Adăugarea de rituximab (R) la chimioterapia de primă linie (cu fludarabină și ciclofosfamidă, RFC) îmbunătățește supraviețuirea mediană fără progresie (51,8 comparativ cu 32,8 luni) și supraviețuirea globală în LLC. Timpul până la 25% dintre pacienți au murit

luni cu RFC și 46,8 luni numai cu chimioterapie.'

• Hallek M, et al. Lancet 2010; 376:21 164-21 174.

Rareori, LLC se transformă într-un limfom agresiv de grad înalt, numit transformare Richter.

Leucemie prolimfocitară

Aceasta este o variantă a leucemiei limfocitare cronice întâlnită în principal la bărbați cu vârsta peste 60 de ani; 25% din cazuri sunt de tip celule T. Există de obicei splenomegalie masivă cu limfadenopatie mică și un număr foarte mare de leucocite, adesea peste 400 x 109/L; celula caracteristică este un limfocit mare cu un nucleol proeminent. Tratamentul este în general nereușit și prognosticul foarte prost. Se pot încerca leucafareza, splenectomia și chimioterapia.

Leucemie cu celule păroase

Aceasta este o tulburare limfoproliferativă cronică a celulelor B, rară. Raportul dintre bărbați și femei este de 6: 1, iar vârsta medie la diagnosticare este de 50 de ani. Simptomele prezente sunt cele ale bolii generale și ale infecțiilor recurente. Splenomegalia apare în 90%, dar mărirea ganglionilor limfatici este neobișnuită.

Neutropenia severă, monocitopenia și celulele păroase caracteristice din sânge și măduva osoasă sunt tipice. Aceste celule au de obicei un imunotip de limfocite B, dar, de asemenea, exprimă în mod caracteristic CD25 și CD103. Recent, s-a descoperit că toți pacienții cu leucemie cu celule păroase au o mutație a genei BRAF.

În ultimii ani, s-a demonstrat că o serie de tratamente, inclusiv cladribină și deoxicoformicina, produc remisii de lungă durată.

Sindrom mielodisplazic

Sindromul mielodisplazic (SMD) constă dintr-un grup de tulburări hematopoietice clonale care reprezintă pași în progresia spre dezvoltarea leucemiei. SMD se prezintă cu consecințe ale insuficienței măduvei osoase (anemie, infecții recurente sau sângerări), de obicei la persoanele în vârstă (vârsta medie la diagnosticare este de 69 de ani). Incidența totală este de 4/100 000 în populație, crescând la peste 30/100 000 în anii peste șaptezeci. Filmul de sânge este caracterizat de citopenii și celule sanguine cu aspect anormal (displazic), inclusiv celule roșii macrocitare și neutrofile hipogranulare cu hiper- sau hiposegmentare nucleară. Măduva osoasă este hipercelulară, cu modificări displazice în toate cele trei linii celulare. Celulele blastice pot fi crescute, dar nu ating nivelul de 20% care indică leucemie acută. Analiza cromozomală dezvăluie frecvent anomalii, în special ale cromozomului 5 sau 7. Clasificarea OMS a MDS este prezentată în Caseta 24.54.

Inevitabil, MDS progresează la AML, deși timpul până la progres variază (de la luni la ani) cu

Descoperiri ale măduvei osoase

24.54 Clasificarea OMS a sindroamelor mielodisplazice

subtipul SMD, fiind cel mai lent în anemia refractară și cel mai rapid în anemia refractară cu exces de blaști. Un sistem internațional de scor prognostic (IPSS) prezice rezultatul clinic pe baza cariotipului și citopeniilor din sânge, precum și a procentului de blaști de măduvă osoasă. La pacienții cu risc scăzut, supraviețuirea mediană este de 5,7 ani și timpul pentru 25% dintre pacienți pentru a dezvolta LMA este de 9,4 ani; cifrele echivalente la pacienții cu risc ridicat sunt de 0,4 și, respectiv, 0,2 ani.

management

Pentru marea majoritate a pacienților vârstnici, boala este incurabilă, iar îngrijirea de susținere cu transfuzii de celule roșii și trombocite este principalul tratament. Un studiu cu eritropoietina și factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) este recomandat la unii pacienți cu boală timpurie pentru a îmbunătăți hemoglobina și numărul de celule albe. Pentru pacienții mai tineri cu boală cu risc mai mare, HSCT alogenă poate permite o vindecare. Transplantul trebuie precedat de chimioterapie intensivă la cei cu boală mai avansată. Mai recent, agentul de hipometilare azacitidina a îmbunătățit supraviețuirea cu o medie de 9 luni pentru pacienții cu risc ridicat, iar în Marea Britanie este recomandat pentru cei care nu sunt eligibili pentru transplant.

Limfoame

Aceste neoplasme apar din țesuturile limfoide și sunt diagnosticate pe baza constatărilor patologice la biopsie ca limfom Hodgkin sau non-Hodgkin. Majoritatea sunt de origine celulelor B. Limfoamele non-Hodgkin sunt clasificate ca tumori de grad scăzut sau înalt pe baza ratei de proliferare.

Tumorile de grad înalt se divid rapid, sunt de obicei prezente cu câteva săptămâni înainte de diagnosticare și pot pune viața în pericol.

Tumorile de grad scăzut se divid lent, pot fi prezente cu multe luni înainte de diagnosticare și, de obicei, se comportă într-un mod indolent.

limfom Hodgkin

Caracteristica histologică a limfomului Hodgkin (HL) este prezența celulelor Reed-Sternberg, celule limfoide maligne mari de origine celulelor B (Fig. 24.28). Ele sunt adesea prezente doar în număr mic, dar sunt înconjurate de un număr mare de celule T reactive non-maligne, celule plasmatice și eozinofile.

Epidemiologia HL este prezentată în caseta 24.55 și clasificarea sa histologică OMS în caseta 24.56.

HL predominant în limfocite nodulare este cu creștere lentă, localizată și rareori fatală. HL clasică este împărțită în patru subtipuri histologice de la apariția celulelor Reed-Sternberg și a celulelor reactive din jur. Tipul sclerozant nodular este mai frecvent la pacientii tineri si la femei. Celularitatea mixtă este mai frecventă la vârstnici. HL bogat în limfocite se prezintă de obicei la bărbați. HL deplet de limfocite este rar și reprezintă probabil limfom non-Hodgkin anaplazic sau cu celule mari.

Caracteristici clinice

Există limfadenopatii nedureroase, cauciucate, de obicei la nivelul gâtului sau în fosele supraclaviculare; ganglionii limfatici pot

Fig. 24.28 Limfom Hodgkin. În centrul acestei biopsii ganglionare se află o celulă mare tipică Reed-Sternberg cu doi nuclei care conțin un nucleol eozinofil proeminent.

24.55 Epidemiologia și etiologia limfomului Hodgkin

Incidenţă

~4 cazuri noi/100 000 populație/an

Raportul de sex

Ușor exces masculin (1,5 : 1)

Vârstă

Vârsta medie 31 de ani; primul vârf la 20-35 de ani și al doilea la 50-70 de ani

Etiologia variază în mărime. Pacienții tineri cu boală sclerozantă nodulară pot avea mase mediastinale mari, care sunt surprinzător de asimptomatice, dar pot provoca tuse uscată și o oarecare dispnee. Ganglionii subdiafragmatici izolați apar în mai puțin de 10% la diagnostic. Hepato-splenomegalia poate fi prezentă, dar nu indică întotdeauna o boală în acele organe. Răspândirea este învecinată de la un nod la altul, iar boala extranodală, cum ar fi afectarea osului, a creierului sau a pielii, este rară.

Investigatii

Tratamentul HL depinde de stadiul prezentării; prin urmare, investigațiile vizează nu numai diagnosticarea limfomului, ci și determinarea extinderii bolii (Caseta 24.57).

FBC poate fi normal. Dacă este prezentă o anemie normocromă, normocitară sau limfopenie, acesta este un factor de prognostic slab. Poate fi prezentă o eozinofilie sau o neutrofilie.

VSH poate fi crescut.

Testele funcției renale sunt necesare pentru a se asigura că funcționarea este normală înainte de tratament.

Funcția hepatică poate fi anormală în absența bolii sau poate reflecta infiltrarea hepatică. Un model obstructiv poate fi cauzat de noduri la nivelul porții hepatice.

24.56 Clasificarea patologică OMS a limfomului Hodgkin

■

24.57 Stadiile clinice ale limfomului Hodgkin (clasificarea Ann Arbor)

Definirea etapei

I Implicarea unei singure regiuni ganglionare (I) sau a unui loc extralimfatic (IE)

Implicarea a două sau mai multe regiuni ganglionare limfatice (II) sau a unui loc extralimfatic și a regiunilor ganglionare limfatice de pe aceeași parte a (deasupra sau dedesubtul) diafragmului (IIE)

Implicarea regiunilor ganglionilor limfatici de pe ambele părți ale diafragmului cu (IIIE) sau fără (III) implicare extralimfatică localizată sau implicarea splinei (IIIs), sau ambele (IIISE)

Implicarea difuză a unuia sau mai multor țesuturi extralimfatice, de exemplu ficatul sau măduva osoasă

Fiecare etapă este subclasificată:

A Fără simptome sistemice

B Scădere în greutate > 10%, transpirații umede, febră

Structurile limfatice sunt definite ca ganglionii limfatici, splina, timusul, inelul lui Waldeyer, apendicele și plasturii lui Peyer.

Măsurătorile LDH care arată niveluri crescute sunt un factor de prognostic advers.

Radiografia toracică poate arăta o masă mediastinală.

Scanarea CT a toracelui, abdomenului și pelvisului permite stadializarea. Boala voluminoasă (> 10 cm într-o masă cu un singur ganglion) este o caracteristică de prognostic advers.

Biopsia ganglionilor limfatici poate fi efectuată chirurgical sau prin biopsie percutanată cu ac sub ghidaj radiologic (Fig. 24.29).

management

Din punct de vedere istoric, radioterapia numai pentru ganglionii limfatici a fost utilizată pentru a trata în mod eficient boala localizată în stadiul IA sau stadiul IIA, fără caracteristici de prognostic adverse. Este necesară o planificare atentă a radioterapiei pentru a limita dozele eliberate în țesuturile normale. Fertilitatea este de obicei păstrată după radioterapie. Femeile tinere care primesc iradiere la sân în timpul tratamentului bolii toracice au un risc crescut de cancer de sân și ar trebui să participe la un program de screening. Pacienții care continuă să fumeze după iradierea plămânilor prezintă un risc deosebit de cancer pulmonar.

Studiile clinice au arătat că pacienții cu boală în stadiu incipient au rezultate mai bune dacă chimioterapia este inclusă în tratamentul lor. Majoritatea pacienților cu LH sunt acum tratați cu chimioterapie și radioterapie adjuvantă. Regimul ABVD (doxorubicină,

vinblastină, bleomicina și dacarbazină) este utilizat pe scară largă în Marea Britanie. Terapia standard a pacienților în stadiu incipient include, de obicei, un tratament suplimentar cu radioterapie la ganglionii limfatici implicați după patru cure de ABVD. Răspunsul la tratament este evaluat clinic și prin CT repetat și modalități de scanare mai noi, cum ar fi tomografia cu emisie de pozitroni (PET). Chimioterapia ABVD poate provoca toxicitate cardiacă și pulmonară, datorită doxorubicicinei și, respectiv, bleomicinei. Incidența infertilității și a mielodisplaziei secundare/LMA este scăzută cu acest regim.

Pacienții cu boală în stadiu avansat sunt cel mai frecvent tratați numai cu chimioterapie. Tratamentul standard în Marea Britanie este de 6-8 cicluri de ABVD, urmate de o evaluare a răspunsului. Ca și în cazul bolii precoce, obținerea remisiunii PET-negative prezice o rată de remisie mai bună pe termen lung. În general, ratele de control/vindecare a bolii pe termen lung sunt mai mici cu boala avansată.

Pacienții cu boală rezistentă la terapie pot fi luați în considerare pentru HSCT autolog (p. 1018).

Prognoză

Peste 90% dintre pacienții cu LH în stadiu incipient obțin remisie completă atunci când sunt tratați cu chimioterapie urmată de radioterapie de teren implicată, iar marea majoritate se vindecă. Provocarea majoră este cum să reduceți intensitatea tratamentului și, prin urmare, toxicitatea pe termen lung, fără a reduce ratele excelente de vindecare din acest grup.

Între 50 și 70% dintre cei cu LH în stadiu avansat pot fi vindecați. Indicele Hasenclever (caseta 24.58) poate fi util în alocarea șanselor aproximative de vindecare atunci când discutăm despre planurile de tratament cu pacienții. Pacienții care nu reușesc să răspundă la chimioterapia inițială sau care recidivează în decurs de un an au un prognostic prost, dar unii pot obține supraviețuire pe termen lung după HSCT autolog. Pacienții care recidivează după 1 an pot obține supraviețuire pe termen lung doar cu chimioterapie suplimentară.

Limfom non-Hodgkin

Limfomul non-Hodgkin (NHL) reprezintă o proliferare monoclonală a celulelor limfoide de origine a celulelor B (70%) sau a celulelor T (30%). Incidența acestor tumori crește odată cu vârsta, la 62,8/milion populație pe an la vârsta de 75 de ani, iar rata globală crește cu aproximativ 3% pe an.

Epidemiologia LNH este prezentată în Caseta 24.59. Clasificările anterioare s-au bazat în principal pe aspectul histologic. Clasificarea actuală a OMS se stratifică în funcție de linia celulară (celule T sau B) și încorporează caracteristici clinice, histologie, anomalii cromozomiale și markeri de suprafață celulară ai celulelor maligne. Din punct de vedere clinic, cel mai important factor este gradul, care este o reflectare a ratei de proliferare. LNH de grad înalt are rate ridicate de proliferare, produce rapid simptome, este fatal dacă nu este tratat, dar este potențial vindecabil. LNH de grad scăzut are rate scăzute de proliferare, poate fi asimptomatic cu multe luni înainte de prezentare, are un curs indolent, dar nu este

vindecabil prin terapia convențională. Din toate cazurile de LNH din lumea dezvoltată, peste două treimi sunt fie LNH difuz cu celule B mari (de grad înalt) fie LNH folicular (grad scăzut) (Fig. 24.30). Alte forme de LNH, inclusiv limfomul Burkitt, limfomul cu celule de manta, limfoamele MALT și limfoamele cu celule T, sunt mai puțin frecvente.

• 12 cazuri noi/100 000 persoane/an

Raportul de sex

Ușor exces masculin

Vârstă

Vârsta medie 65-70 de ani

Etiologie

Nu este descrisă nicio anomalie cauzală

Limfomul este o manifestare tardivă a infecției cu HIV (p. 405)

Tipuri specifice de limfom sunt asociate cu viruși: de exemplu, virusul Epstein-Barr (EBV) cu NHL post-transplant, virusul herpes uman 8 (HHV8) cu un limfom primar de efuziune și virusul limfotrop cu celule T umane (HTLV) cu limfomul leucemic cu celule T la adulți.

Limfomul gastric poate fi asociat cu infecția cu Helicobacter pylori

Unele limfoame sunt asociate cu translocații cromozomiale specifice; t(14;18) din limfomul folicular are ca rezultat expresia dereglată a produsului genei BCL-2, care inhibă moartea celulelor apoptotice. T(8;14) găsit în limfomul Burkitt și t(11;14) în limfomul cu celule de manta modifică funcția c-myc și, respectiv, ciclina D1, ducând la proliferarea malignă.

Limfomul apare în stările de imunodeficiență congenitală și la pacienții imunodeprimați după transplantul de organe

Fig. 24.30 Histologia limfomului non-Hodgkin. A] Model folicular sau nodular (de grad scăzut). B] Model difuz (de calitate superioară).

Caracteristici clinice

Spre deosebire de limfomul Hodgkin, LNH este adesea diseminat pe scară largă la prezentare, inclusiv în situsurile extraganglionare. Pacienții prezintă o creștere a ganglionilor limfatici, care poate fi asociată cu tulburări sistemice: scădere în greutate, transpirații, febră și mâncărime. Poate fi prezentă hepatosplenomegalie. Locurile de implicare extraganglionară includ măduva osoasă, intestinul, tiroida, plămânii, pielea, testiculele, creierul și, mai rar, osul. Implicarea măduvei osoase este mai frecventă în boala de grad scăzut (50-60%) decât de grad înalt (10%). Pot apărea sindroame de compresie, incluzând obstrucția intestinală, ascită, obstrucția venei cave superioare și compresia măduvei spinării.

Același sistem de stadializare (vezi Caseta 24.57) este utilizat atât pentru HL, cât și pentru NHL, dar este mai probabil ca NHL să fie stadiul III sau IV la prezentare.

Investigatii

Acestea sunt ca și pentru HL, dar în plus ar trebui efectuate următoarele:

Aspirația măduvei osoase și trepanul.

Imunofenotiparea antigenelor de suprafață pentru a distinge tumorile cu celule T de cele B. Acest lucru se poate face pe sânge, măduvă sau material nodal.

Analiza citogenetică pentru detectarea translocațiilor cromozomiale și testarea moleculară pentru receptorii celulelor T sau rearanjamentele genei imunoglobulinei, dacă sunt disponibile.

Determinarea imunoglobulinei. Unele limfoame sunt asociate cu paraproteine IgG sau IgM, care servesc ca markeri pentru răspunsul la tratament.

Măsurarea nivelului de acid uric. Unele LNH de grad înalt foarte agresive sunt asociate cu niveluri foarte ridicate de urat, care pot precipita insuficiența renală atunci când se începe tratamentul.

Testarea HIV. Acest lucru poate fi adecvat dacă sunt prezenți factori de risc (p. 392).

management

NHL de grad scăzut

Pacienții asimptomatici pot să nu necesite terapie. Indicațiile pentru tratament includ simptome sistemice marcate, limfadenopatie care provoacă disconfort sau desfigurare, insuficiență medulară sau sindroame de compresie. În limfomul folicular, opțiunile sunt:

Radioterapie. Acesta poate fi utilizat pentru boala localizată în stadiul I, care este rar.

Chimioterapia. Majoritatea pacienților vor răspunde la terapia orală cu clorambucil, care este bine tolerat, dar nu curativ. Chimioterapia intravenoasă mai intensivă la pacienții mai tineri

produce o calitate mai bună a vieții, dar nu beneficiază de supraviețuire. Anticorpi monoclonali umanizați (terapie „biologică"; vezi

p. 1102) poate fi utilizat pentru a ținti antigenele de suprafață pe celulele tumorale și pentru a induce direct apoptoza celulelor tumorale. Anticorpul anti-CD20 rituximab s-a dovedit că induce răspunsuri clinice durabile la până la 60% dintre pacienți atunci când este administrat singur și acționează sinergic atunci când este administrat cu chimioterapie. Rituximab (R) în combinație cu ciclofosfamidă, vincristină și prednisolon (R-CVP) este utilizat în mod obișnuit ca terapie de primă linie.

Transplantul. Un interes deosebit se concentrează asupra rolului chimioterapiei cu doze mari și HSCT în

24.60 Chimioterapia plus terapie anti-CD20 în limfomul non-Hodgkin de grad înalt

„Adăugarea de rituximab la chimioterapia CHOP în NHL difuz cu celule B mari a îmbunătățit supraviețuirea globală pe 10 ani de la 27,6% la 43,5%.

• Coiffier B, et al. Sânge 2010; 116:2040-2045.

pacientii cu boala recidivata. O astfel de terapie cu doze mari îmbunătățește supraviețuirea fără boală, dar se așteaptă o urmărire mai lungă înainte de a se putea trage concluzii despre vindecare.

NHL de înaltă calitate

Pacienții cu LNH difuz cu celule B mari au nevoie de tratament la prezentarea inițială:

Chimioterapia. Majoritatea (> 90%) sunt tratate cu chimioterapie combinată intravenoasă, de obicei cu regimul CHOP (ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și prednisolon). Atunci când este combinat cu chimioterapia CHOP, terapia biologică rituximab (R) crește ratele de răspuns complet și îmbunătățește supraviețuirea globală. R-CHOP este recomandat în prezent ca terapie de primă linie pentru cei cu limfom difuz cu celule B mari în stadiul II sau mai mare (caseta 24.60).

Radioterapie. Câțiva pacienți în stadiul I fără boală voluminoasă pot fi potriviți pentru radioterapie. Radioterapia este, de asemenea, indicată pentru un loc rezidual localizat al bolii în masă după chimioterapie și pentru măduva spinării și alte sindroame de compresie.

HSCT. HSCT autolog (p. 1018) aduce beneficii pacienților cu boală chimiosensibilă recidivă.

Prognoză

NHL de grad scăzut are un curs indolent, remisiv și recidivant, cu o supraviețuire medie globală de 10 ani. Transformarea într-un LNH de grad înalt are loc în 3% pe an și este asociată cu o supraviețuire slabă.

În NHL difuz cu celule B mari de grad înalt tratat cu R-CHOP, aproximativ 75% dintre pacienți răspund inițial la terapie și 50% vor avea supraviețuire fără boală la 5 ani. Prognosticul pentru pacienții cu LNH este rafinat în continuare conform indicelui internațional de prognostic (IPI). Pentru NHL de grad înalt, supraviețuirea la 5 ani variază de la 75% la cei cu scoruri de risc scăzut (vârsta < 60 de ani, stadiul I sau II, unul sau mai puține situsuri extraganglionare, LDH normală și stare bună de performanță) până la 25% la cei cu scoruri de risc ridicat (vârstă în creștere, stadiu avansat, boală concomitentă și LDH crescută).

Recidiva este asociată cu un răspuns slab la chimioterapie ulterioară (< 10% supraviețuire la 5 ani), dar la pacienții sub 65 de ani, HSCT îmbunătățește supraviețuirea.

Paraproteinemii

Gammopatia se referă la supraproducția uneia sau mai multor clase de imunoglobuline. Poate fi policlonală în asociere cu inflamație acută sau cronică, cum ar fi infecția, sarcoidoza, tulburările autoimune sau unele afecțiuni maligne. Alternativ, o creștere monoclonală a unei singure clase de imunoglobuline poate să apară în asociere cu niveluri normale sau reduse ale celorlalte imunoglobuline. Astfel de proteine monoclonale (numite și proteine M, paraproteine sau gammopatii monoclonale) apar ca o caracteristică a mielomului, limfomului și amiloidozei, în bolile țesutului conjunctiv, cum ar fi artrita reumatoidă sau polimialgia reumatică, în infecții precum HIV și în tumorile solide. În plus, pot fi prezenți fără boală de bază. Gammopatiile sunt detectate prin imunoelectroforeză plasmatică.

Gammopatie monoclonală de semnificație incertă

În gamapatia monoclonală de semnificație incertă (MGUS, cunoscută și sub denumirea de gammapatie monoclonală benignă), o paraproteină este prezentă în sânge, dar fără alte caracteristici ale mielomului, macroglobulinemiei Waldenstrom (vezi mai jos), limfomului sau bolii asociate. Este o constatare comună asociată cu creșterea în vârstă; o paraproteină poate fi găsită la 1% din populația cu vârsta peste 50 de ani, crescând la 5% peste 80 de ani.

Caracteristici clinice și investigații

Pacienții sunt de obicei asimptomatici, iar paraproteina se găsește la analizele de sânge din alte motive. Hemoleucograma și biochimia de rutină sunt normale, paraproteina este de obicei prezentă în cantități mici, fără pareză imună asociată și nu există leziuni osoase litice. Măduva osoasă poate avea celule plasmatice crescute, dar acestea constituie de obicei mai puțin de 10% din celulele nucleate.

Prognoză

După o urmărire de 20 de ani, doar un sfert din cazuri vor evolua către mielom sau o tulburare asociată (adică aproximativ 1% pe an). Pacienții cu paraproteine IgG cu nivel scăzut, fără reduceri ale nivelurilor de IgM și IgA și cu un nivel seric normal al lanțului ușor liber este foarte puțin probabil să progreseze în orice moment.

Macroglobulinemie Waldenstrom

Acesta este un limfom limfoplasmocitoid de grad scăzut asociat cu o paraproteină IgM, care provoacă caracteristici clinice ale sindromului de hipervâscozitate. Este o tumoare rară care apare la vârstnici și afectează mai frecvent bărbații.

Pacienții prezintă în mod clasic caracteristici de hipervâscozitate, cum ar fi sângerări nazale, vânătăi, confuzie și tulburări de vedere. Cu toate acestea, prezentarea poate fi cu anemie, simptome sistemice, splenomegalie sau limfadenopatie. La investigații s-a constatat că pacienții au o paraproteină IgM asociată cu o viscozitate crescută a plasmei. Măduva osoasă are un aspect caracteristic, cu infiltrare de celule limfoide și mastocite proeminente.

management

Dacă pacienții prezintă simptome de hipervâscozitate și anemie, este necesară plasmafereza pentru a elimina IgM și a face posibilă transfuzia de sânge. Chimioterapia cu agenți alchilanți, cum ar fi clorambucilul, a fost principalul tratament, controlând boala în peste 50%. Fludarabina poate fi mai eficientă, dar are mai multe efecte secundare. Rituximabul poate fi, de asemenea, eficient. Supraviețuirea medie este de 5 ani.

Mielom multiplu

Aceasta este o proliferare malignă a celulelor plasmatice. Plasmele normale sunt derivate din celulele B și produc imunoglobuline care conțin lanțuri grele și ușoare. Imunoglobulinele normale sunt policlonale, ceea ce înseamnă că sunt produse o varietate de lanțuri grele și fiecare poate fi de tipul lanțului ușor kappa sau lambda (p. 77). În mielom, celulele plasmatice produc imunoglobulină dintr-un singur lanț greu și ușor, o proteină monoclonală denumită în mod obișnuit paraproteină. În unele cazuri, este produs doar lanț ușor și acesta apare în urină ca proteinurie Bence Jones. Frecvența diferitelor izotipuri de proteine monoclonale în mielom este prezentată în Caseta 24.61.

Deși un număr mic de plasmocite maligne sunt prezente în circulație, majoritatea sunt prezente în

24-61 Clasificarea mielomului multiplu

măduva osoasă. Celulele plasmatice maligne produc citokine, care stimulează osteoclastele și au ca rezultat reabsorbția osoasă netă. Leziunile litice rezultate provoacă dureri osoase, fracturi și hipercalcemie. Implicarea măduvei poate duce la anemie sau pancitopenie.

Caracteristici clinice și investigații

Incidența mielomului este de 4/100 000 de cazuri noi pe an, cu un raport bărbați/femei de 2: 1. Vârsta medie la diagnosticare este de 60-70 de ani, iar boala este mai frecventă în zonele afro-caraibiene. Caracteristicile clinice sunt demonstrate în Figura 24.31.

Diagnosticul mielomului necesită două dintre următoarele criterii:

celule plasmatice maligne crescute în măduva osoasă

proteina M serica si/sau urinara

leziuni litice ale scheletului.

Prin urmare, sunt necesare aspirația măduvei osoase, electroforeză cu plasmă și urinare și o examinare a scheletului. Alte investigații sunt enumerate în Caseta 24.62. Nivelurile normale de imunoglobuline, adică absența imunoparezei, ar trebui să pună la îndoială diagnosticul. Paraproteinemia poate determina o VSH crescută (p. 85), dar acesta este un test nespecific; doar aproximativ 5% dintre pacienții cu o VSH crescută persistent peste 100 mm/h au mielom subiacent.

amiloid

Ochi de panda

Sindromul nefrotic Sindromul tunelului carpian

Dureri/fracturi osoase

Insuficiență renală datorată:

Depunere de paraproteine Hipercalcemie Infecție

AINS

amiloid

Compresia măduvei spinării

Colaps osos Masa extradurala

1046

Celulele plasmatice din măduva osoasă A

Fig. 24.31 Caracteristicile clinice și de laborator ale mielomului multiplu.

Transplantul autolog de celule stem hematopoietice în mielomul multiplu

Adăugarea de HSCT autolog la chimioterapia convențională intravenoasă îmbunătățește supraviețuirea de la 42 la 54 de luni.

• Child JA, et al. N Engl J Med 2003; 348:1875-1883.

Pentru mai multe informații: www.ukmf.org.uk

Malignitate hematologică la bătrânețe

Vârsta medie: aproximativ 70 de ani pentru majoritatea afecțiunilor hematologice maligne.

Caracteristicile biologice cu risc redus: citogenetica adversă sau prezența unui fenotip de rezistență la medicamente sunt mai frecvente.

Prognostic: creșterea vârstei este o variabilă adversă independentă în leucemia acută și limfomul agresiv.

Chimioterapia: poate fi mai puțin bine tolerată. Persoanele în vârstă au mai multe șanse de a avea probleme cardiace, pulmonare sau metabolice antecedente, tolerează mai puțin bine infecțiile sistemice și metabolizează diferit medicamentele citotoxice.

Rate de vindecare: similare cu cele la pacienții mai tineri, la cei care tolerează tratamentul.

• Decizia de a trata: ar trebui să se bazeze pe cea a individului

statutul biologic, nivelul de sprijin social disponibil și dorințele pacientului și cele ale familiei apropiate, dar nu numai pe vârsta cronologică.

management

Dacă pacienții sunt asimptomatici și nu au nicio dovadă de afectare a organelor terminale (de exemplu la rinichi, măduva osoasă sau os), tratamentul poate să nu fie necesar.

Suport imediat

Aport mare de lichide pentru tratarea insuficienței renale și a hipercalcemiei (p. 767).

Analgezie pentru durerile osoase.

Bifosfonați pentru hipercalcemie și pentru a întârzia alte evenimente legate de schelet (p. 1123).

Alopurinol pentru prevenirea nefropatiei cu urati.

Plasmafereza, dacă este necesar, pentru hipervâscozitate.

Chimioterapia cu sau fără HSCT

Terapia mielomului s-a îmbunătățit odată cu adăugarea de agenți noi, inițial talidomidă și mai recent inhibitorul proteazomului bortezomib, la tratamentele de primă linie. La pacienții în vârstă, talidomida combinată cu agentul de alchilare melfalan și prednisolon a crescut supraviețuirea globală mediană la mai mult de 4 ani. Talidomida are atât efecte anti-angiogenice împotriva vaselor de sânge tumorale, cât și efecte imunomodulatoare. Poate provoca somnolență, constipație, neuropatie periferică și tromboză. Este vital ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze contracepție adecvată, deoarece talidomida este teratogenă. Tratamentul se administrează până când nivelurile de paraproteine au încetat să scadă. Aceasta se numește „faza de platou" și poate dura săptămâni sau ani.

La pacienții mai tineri, mai în formă, tratamentul standard include chimioterapie de primă linie la răspuns maxim și apoi un HSCT autolog, care îmbunătățește calitatea vieții și prelungește supraviețuirea (caseta 24.63), dar nu vindecă mielomul. Rolul transplantului alogen (p. 1017) și al alogrefei de intensitate redusă după transplantul autolog la pacienții mai tineri este în curs de evaluare.

Când mielomul progresează, se administrează tratament pentru a induce o nouă fază de platou. În Regatul Unit în prezent, se recomandă bortezomib, urmat de lenalidomidă dacă există progresie ulterioară.

Radioterapie

Acest lucru este eficient pentru durerile osoase localizate care nu răspund la analgezia simplă și pentru fracturile patologice. De asemenea, este util pentru tratamentul de urgență al compresiei măduvei spinării care complică plasmacitoamele extradurale.

Bifosfonați

Terapia pe termen lung cu bifosfonați reduce durerile osoase și evenimentele osoase. Aceste medicamente protejează osul (p. 1123) și pot provoca apoptoza celulelor plasmatice

maligne. Există dovezi că zoledronatul intravenos în combinație cu terapia anti-mielom conferă un avantaj de supraviețuire față de bifosfonații orali. Osteonecroza maxilarului poate fi asociată cu utilizarea pe termen lung; prin urmare, este recomandabil un control stomatologic regulat.

Prognoză

Sistemul internațional de stadializare (ISS) identifică trăsături de prognostic prost, inclusiv un nivel ridicat de p2-microglobuline și un nivel scăzut de albumină la diagnostic (stadiul ISS 3, supraviețuire mediană 29 de luni). Cei cu o albumină normală și o p2-microglobulină scăzută (stadiul 1 ISS) au o supraviețuire medie de 62 de luni. Utilizarea HSCT autolog și

Progresele în terapia medicamentoasă au crescut supraviețuirea, peste o treime dintre pacienți supraviețuind acum 5 ani, comparativ cu doar un sfert de acum 10 ani. Perspectivele se pot îmbunătăți în continuare cu noi medicamente și combinații de tratamente.

ANEMIA APLASTICĂ

Anemia aplastică dobândită idiopatică primară

Aceasta este o tulburare rară în Europa și America de Nord, cu 2-4 cazuri noi la un milion de populație pe an. Boala este mult mai frecventă în anumite alte părți ale lumii: de exemplu, Asia de Est. Problema de bază este eșecul celulelor stem pluripotente, producând hipoplazie a măduvei osoase cu pancitopenie în sânge. Diagnosticul se bazează pe excluderea altor cauze de anemie aplastică secundară (vezi mai jos) și a cauzelor congenitale rare, cum ar fi anemia Fanconi.

Caracteristici clinice și investigații

Pacienții prezintă simptome de insuficiență a măduvei osoase, de obicei anemie sau sângerare și, mai rar, infecții. Un FBC demonstrează pancitopenie, reticulocite scăzute și adesea macrocitoză. Aspirația măduvei osoase și trepanul relevă hipocelularitate.

management

Toți pacienții vor avea nevoie de sprijin pentru produse sanguine și de un management agresiv al infecției. Prognosticul anemiei aplastice severe gestionate numai cu terapie de susținere este prost și mai mult de 50% dintre pacienți mor, de obicei în primul an. Tratamentul curativ pentru pacienții cu vârsta sub 30 de ani cu anemie aplastică idiopatică severă este HSCT alogenic dacă există un donator disponibil (p. 1017). Cei cu un frate donator compatibil ar trebui să procedeze la transplant cât mai curând posibil; au 75-90% șanse de vindecare pe termen lung. La pacienții în vârstă, terapia imunosupresoare cu

ciclosporină și globulină antitimocitară oferă rate de supraviețuire la 5 ani de 75%. Astfel de pacienți pot recidivă sau pot evolua alte tulburări clonale ale hematopoiezei, cum ar fi hemoglobinuria paroxistică nocturnă (p. 1031), sindromul mielodisplazic (p. 1041) și leucemia mieloidă acută (p. 1036). Ele trebuie urmărite pe termen lung.

Anemia aplastică secundară

Cauzele acestei stări sunt enumerate în Caseta 24.65. Nu este practic să enumerați toate medicamentele care au fost suspectate de a provoca aplazie. Este important să verificați efectele secundare raportate ale tuturor medicamentelor luate în lunile precedente. În unele cazuri, citopenia este mai selectivă și afectează o singură linie celulară, cel mai adesea neutrofilele. Adesea, aceasta este o constatare întâmplătoare, fără probleme de sănătate. Probabil are o bază imunitară, dar acest lucru este greu de demonstrat.

Caracteristicile clinice și metodele de diagnostic sunt aceleași ca și pentru anemie aplastică idiopatică primară. Un

Cauzele anemiei aplastice secundare

Medicamente citotoxice

Antibiotice - cloramfenicol, sulfonamide

Agenți antireumatici - penicilamină, aur, fenilbutazonă, indometacină

Medicamente antitiroidiene

Anticonvulsivante

Imunosupresoare - azatioprină

• Produse chimice

Utilizarea abuzivă a solvenților de benzen toluen - adulmecare

Insecticide - hidrocarburi clorurate (DDT), organofosfați și carbamați (p. 220 și 222)

Radiația

Hepatită virală

Sarcina

Hemoglobinurie paroxistică nocturnă

cauza de bază ar trebui tratată sau îndepărtată, dar în caz contrar, tratamentul este ca pentru forma idiopatică.

NEOPLASME MIELOPROLIFERATIVE

Acestea alcătuiesc un grup de afecțiuni cronice caracterizate prin proliferarea clonală a celulelor precursoare ale măduvei și includ policitemia rubra vera (PRV), trombocitemia esențială, mielofibroza și leucemia mieloidă cronică (p. 1039). Deși majoritatea pacienților pot fi clasificați ca având una dintre aceste tulburări, unii au caracteristici care se suprapun și există adesea o progresie de la unul la altul, de exemplu PRV la mielofibroză. Descoperirea recentă a bazei moleculare a acestor tulburări va duce la schimbări în clasificare și tratament; o mutație a genei de pe cromozomul 9 care codifică molecula de transducție a semnalului JAK-2 a fost găsită în mai mult de 90% din cazurile de PRV și 50% dintre cele cu trombocitemie esențială și mielofibroză.

Mielofibroza

În mielofibroză, măduva este inițial hipercelulară, cu un exces de megacariocite anormale care eliberează factori de creștere, de exemplu factor de creștere derivat din trombocite, în micromediul măduvei, rezultând o proliferare reactivă a fibroblastelor. Pe măsură ce boala progresează, măduva devine fibrozată.

Majoritatea pacientilor se prezinta peste varsta de 50 de ani, cu lasiune, scadere in greutate si transpiratii nocturne. Splina poate fi mărită masiv din cauza hematopoiezei extramedulare (formarea de celule sanguine în afara măduvei osoase) și pot apărea infarcte splenice dureroase.

Tabloul sanguin caracteristic este anemia leucoeritroblastică, cu globule roșii imature circulante (creșterea reticulocitelor și globulelor roșii nucleate) și precursori de granulocite (mielocite). Celulele roșii au forma unor lacrimi (poikilocite în lacrimi), iar trombocitele gigantice pot fi văzute în sânge. Numărul de albi variază de la scăzut la moderat ridicat, iar numărul de trombocite poate fi ridicat, normal sau scăzut. Nivelurile de urați pot fi ridicate din cauza defalcării celulare crescute, iar deficiența de folat este frecventă. Măduva este adesea dificil de

Management și prognostic

Supraviețuirea mediană este de 4 ani de la diagnostic, dar variază de la 1 an la peste 20 de ani. Tratamentul este îndreptat spre controlul simptomelor, de exemplu transfuzii de celule roșii pentru anemie. Acidul folic trebuie administrat pentru a preveni deficiența. Terapia citotoxică cu hidroxicarbamidă poate ajuta la controlul dimensiunii splinei, a numărului de celule albe sau a simptomelor sistemice. Splenectomia poate fi necesară pentru o splină mărită semnificativ sau pentru pancitopenie simptomatică secundară reunării celulelor splenice și hipersplenismului. HSCT poate fi luată în considerare pentru pacienții mai tineri. Ruxolitinib, un inhibitor al JAK-2, a fost recent autorizat pentru utilizare.

Trombocitemie esențială

Proliferarea crescută a megacariocitelor are ca rezultat un nivel crescut de trombocite circulante care sunt adesea disfuncționale. Înainte de a stabili un diagnostic de trombocitemie esențială (ET), cauzele reactive ale trombocitozei trebuie excluse (p. 1008). Prezența unei mutații JAK-2 susține diagnosticul, dar nu este universală. Pacienții prezintă o vârstă medie de 60 de ani cu ocluzie vasculară sau sângerare sau cu un număr crescut de trombocite izolat asimptomatic. Un mic procent se transformă în leucemie acută, iar altele în mielofibroză.

Este probabil ca majoritatea pacienților cu ET să beneficieze de doze mici de aspirină pentru a reduce riscul de evenimente vasculare ocluzive. Pacienții cu risc scăzut (vârsta < 40 de ani, număr de trombocite < 1000 x 109/l și fără sângerare sau tromboză) pot să nu necesite tratament pentru a reduce numărul de trombocite. Pentru cei cu un număr de trombocite peste 1000 x 109/L, cu simptome sau cu alți factori de risc pentru tromboză, cum ar fi diabetul sau hipertensiunea arterială, trebuie administrat un tratament pentru controlul numărului de trombocite. Agenții includ hidroxicarbamidă orală sau anagrelidă, un inhibitor al maturării megacariocitelor. Fosforul radioactiv intravenos (32P) poate fi util la bătrânețe.

Policitemia rubra vera

Policitemia rubra vera (PRV) apare în principal la pacienții cu vârsta peste 40 de ani și se prezintă fie ca o constatare accidentală a unei hemoglobine crescute, fie cu simptome de hipervâscozitate, cum ar fi lasitudine, pierderea concentrării, dureri de cap, amețeli, întreruperi, prurit și epistaxis. Unii pacienți prezintă manifestări de boală arterială periferică sau accident cerebrovascular. Poate apărea și tromboembolismul venos. Ulcerația peptică este frecventă, uneori complicată de sângerare. Pacienții sunt adesea pletorici și mulți au o splină palpabilă la diagnostic.

Investigarea policitemiei este discutată la pagina 1002. Diagnosticul PRV se bazează acum pe demonstrarea unui hematocrit ridicat și prezența mutației JAK-2. În cazurile ocazionale JAK-2-negative, trebuie stabilită o masă eritrocitară crescută și absența cauzelor unei eritrocitoze secundare. Splina este mărită, numărul de neutrofile și trombocite este frecvent crescut, un cariotip anormal poate fi găsit în măduvă și cultura in vitro a măduvei poate fi utilizată pentru a demonstra creșterea autonomă în absența factorilor de creștere adăugați.

Management și prognostic

Aspirina reduce riscul de tromboză. Venesecția oferă o ameliorare rapidă a simptomelor de hipervâscozitate. Se prelevează între 400 și 500 ml de sânge (mai puțin dacă pacientul este în vârstă) și se repetă venesecția la fiecare 5-7 zile până când hematocritul scade sub 45%. Venesecția mai puțin frecventă, dar regulată, va menține acest nivel până când hemoglobina rămâne redusă din cauza deficienței de fier.

Suprimarea proliferării măduvei cu hidroxicarbamidă sau interferon-alfa poate reduce riscul de ocluzie vasculară, poate controla dimensiunea splinei și poate reduce transformarea în mielofibroză. Fosforul radioactiv (5 mCi din 32P IV) este rezervat pacienților mai în vârstă, deoarece crește riscul de transformare în leucemie acută de 6 până la 10 ori.

Supraviețuirea mediană după diagnostic la pacienții tratați depășește 10 ani. Unii pacienți supraviețuiesc mai mult de 20 de ani; cu toate acestea, evenimentele cerebrovasculare sau coronariene apar la până la 60% dintre pacienți. Boala se poate transforma într-o altă tulburare mieloproliferativă, aproximativ 25% dezvoltă leucemie acută sau mielofibroză.

TULBURĂRI DE SANGARE

Tulburări ale hemostazei primare

Formarea inițială a dopului plachetar (vezi Fig. 24.6A, p. 996; cunoscută și sub denumirea de „hemostază primară") poate eșua în trombocitopenie (p. 1007), boala von Willebrand (p. 1053) și, de asemenea, în tulburările funcției trombocitelor și bolile care afectează peretele vasului.

Anomalii ale peretelui vaselor

Anomaliile peretelui vasului pot fi:

congenitale, cum ar fi telangiectazia hemoragică ereditară

dobândit, ca într-o vasculită (p. 1115) sau scorbut.

Telangiectazii hemoragice ereditare

Telangiectazia hemoragică ereditară (HHT) este o afecțiune moștenită predominant cauzată de mutații ale genelor care codifică endoglina și kinaza asemănătoare receptorului activină, care sunt receptori de celule endoteliale pentru transformarea factorului de creștere-beta (TGF-Ș), o citokină angiogenă puternică. Telangiectazie și anevrisme mici se găsesc pe vârful degetelor, pe față și pe limbă și în căile nazale, plămâni și tractului gastrointestinal. O proporție semnificativă dintre acești pacienți dezvoltă malformații arteriovenoase pulmonare (PAVM) mai mari care provoacă hipoxemie arterială din cauza unui șunt de la dreapta la stânga. Acestea predispun la embolism paradoxal, rezultând în accident vascular cerebral sau abces cerebral. Toți pacienții cu HHT trebuie testați pentru PAVM; dacă acestea sunt găsite, trebuie luată în considerare ablația prin embolizare percutanată.

Pacienții prezintă fie hemoragii recurente, în special epistaxis, fie cu deficit de fier din cauza sângerării gastrointestinale oculte. Tratamentul poate fi dificil din cauza multiplelor puncte de sângerare, dar terapia regulată cu fier permite adesea măduvei să compenseze pierderea de sânge. Cauterizarea locală sau terapia cu laser pot preveni sângerarea leziunilor individuale. Au fost încercate o varietate de terapii medicale, dar niciuna nu s-a dovedit a fi universal eficient.

boala Ehlers-Danlos

Sindromul Ehlers-Danlos vascular (tip 4) este o tulburare autozomal dominantă rară (1/100 000) cauzată de un defect al colagenului de tip 3 care are ca rezultat fragilizarea vaselor de sânge și a membranelor organelor, ducând la sângerare și ruptură de organ. Hipermobilitatea articulară clasică (p. 1134) este adesea limitată în această formă de boală, dar modificările pielii și aspectul facial sunt tipice. Diagnosticul trebuie luat în considerare atunci când există antecedente de sângerare, dar teste de laborator normale.

Scorbut

Deficitul de vitamina C afectează sinteza normală de colagen și are ca rezultat o tulburare de sângerare caracterizată prin hemoragie perifoliculară și petehială, vânătăi și sângerare subperiostală. Cheia diagnosticului este istoricul alimentar (p. 129).

Tulburări ale funcției trombocitelor

Sângerarea poate rezulta din trombocitopenie (vezi Caseta 24.14, p. 1007) sau din anomalii congenitale sau dobândite ale funcției trombocitelor. Cele mai frecvente tulburări dobândite sunt iatrogenice, rezultate din utilizarea aspirinei, clopidogrelului, dipiridamolului și inhibitorilor IIb/IIIa pentru prevenirea trombozei arteriale (vezi Caseta 24.29, p. 1019). Anomaliile moștenite ale funcției trombocitelor sunt relativ rare. Anomaliile congenitale pot fi datorate deficienței glicoproteinelor membranare, de exemplu trombastenia Glanzmann (IIb/IIIa) sau boala Bernard-Soulier (Ib), sau din cauza prezenței granulelor trombocite defecte, de exemplu, o deficiență a granulelor dense (delta) (vezi Fig.
Macrotrombocitopatiile congenitale care se datorează mutațiilor în gena lanțului greu al miozinei MYH-9 sunt caracterizate prin trombocite mari, corpi de incluziune în neutrofile (corpi Dohle) și o varietate de alte caracteristici, inclusiv surditate neurosenzorială și anomalii renale.

În afară de trombastenia Glanzmann, aceste afecțiuni sunt tulburări ușoare, sângerări care apar de obicei după traumatisme sau intervenții chirurgicale, dar rareori spontan. Glanzmann este o afecțiune autosomal recesivă asociată cu o tulburare de sângerare variabilă, dar adesea severă. Aceste afecțiuni sunt de obicei gestionate prin măsuri mecanice locale, dar antifibrinolitice, cum ar fi acidul tranexamic, pot fi utile și, în sângerări severe, poate fi necesară transfuzia de trombocite. Recombinantul VIIa este autorizat pentru tratamentul sângerării rezistente în trombastenia Glanzmann.

Trombocitopenie

Trombocitopenia apare în multe procese ale bolii, așa cum este enumerat în Caseta 24.14 (p. 1007), dintre care multe sunt discutate în altă parte în acest capitol.

Purpura trombocitopenică idiopatică

Purpura trombocitopenică idiopatică (ITP) este mediată de autoanticorpi, de cele mai multe ori direcționați împotriva glicoproteinei IIb/IIIa ale membranei plachetare, care sensibilizează trombocitele, având ca rezultat îndepărtarea prematură din circulație de către celulele sistemului reticulo-endotelial. Nu este o singură tulburare; unele cazuri apar izolat, în timp ce altele sunt asociate cu dereglarea imună subiacentă în afecțiuni precum bolile țesutului conjunctiv, infecția cu HIV, bolile maligne ale celulelor B, sarcina și anumite terapii medicamentoase. Cu toate acestea, prezentarea clinică și patogenia sunt similare, indiferent de cauza ITP.

Caracteristici clinice și investigații

Prezentarea depinde de gradul de trombocitopenie. Sângerarea spontană apare de obicei numai atunci când numărul de trombocite este sub 20 x 109/L. La un număr mai mare, pacientul se poate plânge de vânătăi ușoare sau uneori de epistaxis sau menoragie. Multe cazuri cu numărări mai mari de 50 x 109/L sunt descoperite întâmplător.

La adulți, ITP afectează mai frecvent femeile și poate avea un debut insidios. Spre deosebire de ITP la copii, este neobișnuit să existe antecedente de infecție virală anterioară. Simptomele sau semnele unei boli ale țesutului conjunctiv pot fi evidente la prezentare sau pot apărea câțiva ani mai târziu. Pacienții cu vârsta peste 65 de ani ar trebui să efectueze o examinare a măduvei osoase pentru a căuta o malignitate a celulelor B însoțitoare și testarea autoanticorpilor adecvată, dacă este probabil un diagnostic de boală a țesutului conjunctiv. Trebuie luate în considerare testarea HIV. Filmul de sânge periferic este normal, în afară de un număr foarte redus de trombocite, în timp ce măduva osoasă dezvăluie o creștere evidentă a megacariocitelor.

management

Mulți pacienți cu ITP compensată stabil și un număr de trombocite mai mare de 30 x 109/L nu necesită tratament pentru a crește numărul de trombocite, cu excepția momentelor cu risc crescut de sângerare, cum ar fi intervenția chirurgicală și biopsia. Terapia de primă linie pentru pacienții cu sângerare spontană este cu prednisolon 1 mg/kg pe zi pentru a suprima producția de anticorpi și a inhiba fagocitoza trombocitelor sensibilizate de către celulele reticuloendoteliale. Administrarea de imunoglobuline intravenoase (IgIV) poate crește numărul de trombocite prin blocarea receptorilor de anticorpi pe celulele reticuloendoteliale și este combinată cu terapia cu corticosteroizi dacă există insuficiență hemostatică severă sau un răspuns lent la steroizi în monoterapie. Sângerările persistente sau care pot pune viața în pericol trebuie tratate cu transfuzii de trombocite în plus față de celelalte terapii.

Afecțiunea poate deveni cronică, cu remisiuni și recăderi. Recidivele trebuie tratate prin reintroducerea corticosteroizilor. Dacă un pacient are două recidive sau boală refractară primară, se ia în considerare splenectomia, cu precauțiile prezentate în Caseta 24.40 (p. 1028). Splenectomia produce remisie completă la aproximativ 70% dintre pacienți și ameliorare la încă 20-25%, astfel încât, după splenectomie, doar 5-10% dintre pacienți

necesită terapie medicală suplimentară. Dacă trombocitopenia severă cu sau fără sângerare semnificativă persistă în ciuda splenectomiei, trebuie luată în considerare terapia de linia a doua cu analogul de trombopoietină romiplostim sau agonistul receptorului de trombopoietină eltrombopag. Terapia cu corticosteroizi în doze mici, imunosupresoare precum rituximab, ciclosporină și tacrolimus trebuie luate în considerare în cazurile în care abordările de mai sus sunt ineficiente.

Tulburări de coagulare

Coagularea normală este explicată în Figura 24.6 (p. 996). Deficiența factorului de coagulare poate fi congenital sau dobândit și poate afecta unul sau mai mulți dintre factorii de coagulare (caseta 24.66). Tulburările ereditare sunt aproape uniform legate de scăderea sintezei, ca urmare a

legat de X

• Hemofilia A și B

Autozomal

Boala Von Willebrand • V și VIII combinate

Deficiență de factor II, V, VII, X, XI

şi XIII deficienţe • Hipofibrinogenemie

Combinat II, VII, IX și • Deficit de disfibrinogenemie X

Dobândit

Subproducție

Insuficiență hepatică

Consum crescut

Activarea coagulării

Coagularea intravasculară diseminată (DIC)

Mediat imun

Hemofilie dobândită și sindrom von Willebrand

Alţii

Deficit de factor X dobândit (în amiloid)

Sindromul von Willebrand dobândit în tumora Wilms

Indusă de medicamente

Inhibarea funcției

Heparine • Rivaroxaban

Argatroban • Apixaban

Fondaparinux • Dabigatran

Inhibarea sintezei

Warfarină

mutație în gena care codifică o proteină cheie în coagulare. Boala Von Willebrand este cea mai frecventă tulburare de sângerare moștenită. Hemofilia A și B sunt cele mai frecvente deficiențe ale unui singur factor de coagulare, dar se observă deficiențe moștenite ale tuturor celorlalți factori de coagulare. Tulburările dobândite se pot datora subproducției (de exemplu, în insuficiența hepatică), consumului crescut (de exemplu, în coagularea intravasculară diseminată) sau inhibării funcției (cum ar fi terapia cu heparină sau inhibitorii imunitari ai coagulării, de exemplu hemofilia A dobândită).

Hemofilia A

Deficitul de factor VIII care duce la hemofilie A afectează 1/10 000 de persoane. Este cea mai frecventă deficiență congenitală a factorului de coagulare. Factorul VIII este sintetizat în primul rând de către ficat și celulele endoteliale și are un timp de înjumătățire de aproximativ 12 ore. Este protejat de proteoliza în circulație prin legarea de factorul von Willebrand (vWF).

Genetica

Gena factorului VIII este localizată pe cromozomul X. Hemofilia severă este asociată cu deleții mari, în timp ce modificările de bază unică duc mai des la boală moderată sau ușoară (caseta 24.67). Deoarece gena se află pe cromozomul X, hemofilia A este o tulburare legată de sex (p. 53). Astfel, toate fiicele de hemofili sunt purtătoare obligate și ele, la rândul lor, au o șansă de 1 din 4 ca fiecare sarcină să ducă la nașterea unui bărbat afectat.

bebeluș, un bebeluș de sex masculin normal, o femeie purtătoare sau o femeie normală. Diagnosticul prenatal prin prelevarea vilozităților coriale este posibil în familiile cu o mutație cunoscută.

Hemofilia „se înmulțește adevărat” în cadrul unei familii; toți membrii au aceeași mutație a genei factorului VIII și un fenotip la fel de sever sau ușor. Femeile purtătoare de hemofilie pot avea niveluri reduse de factor VIII din cauza inactivării aleatorii a cromozomului lor X normal la fătul în curs de dezvoltare (lionizare). Acest lucru poate duce la o tulburare de

sângerare ușoară; astfel, toți purtătorii cunoscuți sau suspectați de hemofilie ar trebui să li se măsoare nivelul factorului VIII.

Caracteristici clinice

Amploarea și tiparele sângerării sunt strâns legate de nivelurile reziduale ale factorului VIII. Pacienții cu hemofilie severă (< 1% din nivelurile normale ale factorului VIII) prezintă sângerări spontane la nivelul pielii, mușchilor și articulațiilor. Sângerarea retroperitoneală și intracraniană este, de asemenea, o caracteristică. Bebelușii cu hemofilie severă au un risc crescut de hemoragie intracraniană și, deși nu există dovezi suficiente pentru a recomanda operația de cezariană de rutină pentru aceste nașteri, este oportun să se evite traumatismele craniene și să se efectueze imagistica nou-născutului în primele 24 de ore de viață. Persoanele cu hemofilie moderată și ușoară (nivele ale factorului VIII 1-40%) prezintă același model de sângerare, dar de obicei după traumatism sau intervenție chirurgicală, când sângerarea este mai mare decât s-ar aștepta din severitatea insultei.

Morbiditatea majoră a sângerărilor recurente în hemofilia severă este musculo-scheletică. Sângerarea este de obicei la articulațiile mari, în special la genunchi, coate, glezne și șolduri. Hematoamele musculare sunt, de asemenea, caracteristice, cel mai frecvent în mușchii gambei și psoas. Dacă nu se administrează un tratament precoce pentru a opri sângerarea, se dezvoltă un hematom articular sau muscular fierbinte, umflat și foarte dureros. Sângerarea recurentă în articulații duce la hipertrofie sinovială, distrugerea cartilajului și osteoartroză secundară (Fig. 24.32). Complicațiile hematoamelor musculare depind de localizarea lor. O sângerare mare de psoas se poate extinde pentru a comprima nervul femural; Hematoamele de vițel pot crește presiunea în teaca fascială inflexibilă, provocând un sindrom compartimental cu ischemie, necroză, fibroză și contracția și scurtarea ulterioară a tendonului lui Ahile.

management

În hemofilia A severă, episoadele de sângerare trebuie tratate prin creșterea nivelului factorului VIII, de obicei prin

24

O vânătaie masivă

A Hematom muscular al coapsei stângi în hemofilie severă

Hepatom în ficat cirotic secundar infecției cu VHC contractat de la concentratul de factor de coagulare

A Artropatie hemofilă cronică cu umflare a articulațiilor

și pierderea musculară în stânga

Hemofilia B la descendenții Reginei Victoria

Albert

Victoria

-- • *14*

56 4.

21

31

20

■ Hemofilie (masculin) # Vârsta la moarte

• Purtător pentru hemofilie (feminin)

O moștenire legată de X a hemofiliei B

O hemoragie retroperitoneală masivă

■A

O radiografie a artropatiei hemofilice avansate

Fig. 24.32 Manifestări clinice ale hemofiliei. La radiografia genunchiului, sângerările repetate au dus la lărgirea epicondililor femurali și nu există cartilaj prezent, așa cum demonstrează apropierea strânsă a femurului și tibiei (A); sunt prezente scleroza (B), osteofitul (C) și chisturile osoase (D). (VHC = virusul hepatitei C). Inset (echimoze masive) Din Hoffbrand 2000 - vezi p. 1056.

perfuzie intravenoasă cu concentrat de factor VIII. Concentratele de factor VIII sunt liofilizate și stabile la 4°C și, prin urmare, pot fi păstrate în frigiderele de uz casnic, permițând pacienților să se trateze acasă la prima indicație de sângerare. Concentratul de factor VIII preparat din plasma donatorului de sânge este acum testat pentru HBV, HCV și HIV și suferă două procese separate de inactivare a virusului în timpul fabricării; aceste preparate au un istoric bun de siguranță. Cu toate acestea, concentratele de factor VIII preparate prin tehnologie recombinată sunt acum disponibile pe scară largă și, deși sunt mai scumpe, sunt percepute ca fiind mai sigure decât cele derivate din plasmă umană. În plus față de creșterea concentrațiilor de factor VIII, repausul locului de sângerare fie prin repaus la pat, fie cu o atela reduce hemoragia continuă. Odată ce sângerarea s-a stabilit, pacientul trebuie mobilizat și utilizată kinetoterapie pentru a reda forța mușchilor din jur. Tuturor beneficiarilor potențiali nonimuni de produse din sânge combinate ar trebui să li se ofere imunizare împotriva hepatitei A și B.

Agonistul receptorului de vasopresină DDAVP (p. 794) crește nivelul vWF și al factorului VIII de 3-4 ori, ceea ce este util în stoparea sângerării la pacienții cu hemofilie A ușoară sau moderată. Doza necesară în acest scop este mai mare decât cea utilizată în diabetul insipid, de obicei 0,3 pg/kg administrată intravenos sau subcutanat. Alternativ, același efect poate fi obținut prin administrarea intranazală a 300 pg. În urma administrării repetate de DDAVP, pacienții trebuie monitorizați pentru dovezi de retenție de apă, care poate duce la

hiponatremie semnificativă. DDAVP este contraindicat la pacienții cu antecedente de boală arterială severă din cauza tendinței de a provoca un eveniment trombotic.

Pe lângă tratamentul „la cerere” pentru sângerare, factorul VIII poate fi administrat de 2 sau 3 ori pe săptămână ca „profilaxie” pentru a preveni sângerarea în cazul hemofiliei severe. Acest lucru este cel mai potrivit pentru copii, dar utilizarea sa pe scară largă este limitată de costul ridicat al preparatelor cu factor VIII. Noi concentrate de factor VIII (și factor IX) se vor adăuga în curând la opțiunile de tratament pentru aceste afecțiuni.

Complicațiile terapiei cu factor de coagulare

Înainte de 1986, concentratele de factor de coagulare din plasma umană nu erau inactivate viral cu căldură sau substanțe chimice, iar mulți pacienți s-au infectat cu HIV și virusurile hepatitei HBV și HCV. La pacienții expuși cu hemofilie severă, infecția cu VHC este aproape

Îngrijorarea că agentul infecțios care provoacă vCJD (p. 1211) ar putea fi transmisibil prin sânge și produse din sânge a fost confirmată la primitorii de transfuzie de celule roșii și la un receptor de factor VIII. Produsele plasmatice combinate, inclusiv concentratul de factor VIII, sunt acum fabricate din plasmă colectată în țări cu o incidență scăzută a encefalopatiei spongiforme bovine.

O altă complicație gravă a perfuziei cu factor VIII este dezvoltarea anticorpilor anti-factor VIII, care apar la aproximativ 20% dintre hemofilii severi. Astfel de anticorpi neutralizează rapid perfuziile terapeutice, făcând tratamentul relativ ineficient. Perfuziile de factori de coagulare activați, de exemplu VIIa sau activitatea de bypass inhibitor al factorului VIII (FEIBA), pot opri sângerarea.

Hemofilia B (boala de Crăciun)

Aberațiile genei factorului IX, care este prezentă și pe cromozomul X, au ca rezultat o reducere a nivelului plasmatic de factor IX, dând naștere hemofiliei B. Această tulburare nu se poate distinge clinic de hemofilia A, dar este mai puțin frecventă. Frecvența episoadelor de sângerare este legată de severitatea deficienței nivelului plasmatic de factor IX. Tratamentul este cu un concentrat de factor IX, utilizat în aproape același mod ca factorul VIII pentru hemofilia A. Deși concentratele de factor IX au împărtășit problemele de transmitere a virusului observate cu factorul VIII, ele nu induc în mod obișnuit anticorpi inhibitori (< 1% pacienți); atunci când acest lucru se întâmplă, totuși, poate fi anunțat de dezvoltarea unei reacții severe de tip alergic.

boala Von Willebrand

Boala Von Willebrand este o tulburare de sângerare comună, dar de obicei ușoară, cauzată de o deficiență cantitativă (tipurile 1 și 3) sau calitativă (tip 2) a factorului von Willebrand (vWF), o proteină sintetizată de celulele endoteliale și megacariocite, care este implicată atât în funcția trombocitelor, cât și în coagulare. Formează în mod normal o structură multimerică care este esențială pentru interacțiunea sa cu colagenul subendotelial și

trombocitele (vezi Fig. 24.7, p. 998). vWF acţionează ca o proteină purtătoare pentru factorul VIII, la care este legat necovalent; deficienţa vWF scade nivelul plasmatic de factor VIII. vWF formează, de asemenea, punţi între trombocite şi componentele subendoteliale (de exemplu colagen; vezi Fig. 24.6, p. 996), permiţând trombocilor să adere la pereţii vaselor deterioraţi; deficienţa vWF duce, prin urmare, la formarea afectată a dopului trombocitar. Antigenele grupelor sanguine (A şi B) sunt exprimate pe vWF, reducând susceptibilitatea acestuia la proteoliză; ca urmare, persoanele cu grupa de sânge O au niveluri mai mici de vWF circulant decât persoanele cu grupe non-O. Acest lucru trebuie avut în vedere atunci când se face un diagnostic al bolii von Willebrand.

Majoritatea pacienţilor cu boala von Willebrand au o tulburare de tip 1, caracterizată printr-o scădere cantitativă a unei proteine funcţionale normale. Pacienţii cu tulburări de tip 2 moştenesc molecule vWF care sunt anormale din punct de vedere funcţional. Tipul de anomalie depinde de locul mutaţiei în gena vWD. Pacienţii cu mutaţii în legarea trombocitelor au boala de tip 2A,

cei cu mutaţii în situsul de legare a glicoproteinei Ib plachetare au tip 2B, cei cu mutaţii în situsul de legare a factorului VIII au boala de tip 2N, iar cei cu alte anomalii în legarea trombocitelor au tip 2M. Tiparele anomaliilor de laborator care însoţesc aceste tipuri sunt descrise în Caseta 24.68. Gena pentru vWF este localizată pe cromozomul 12 şi boala este de obicei moştenită ca autosomal dominant, cu excepţia cazurilor de tip 2N şi tip 3, când este recesivă.

Caracteristici clinice

Pacienţii prezintă manifestări hemoragice similare cu cele la indivizii cu funcţie trombocitară redusă. Sunt frecvente vânătăile superficiale, epistaxisul, menoragia şi hemoragia gastrointestinală. Episoadele de sângerare sunt de obicei mult mai puţin frecvente decât în cazul hemofiliei severe, iar hemoragia excesivă poate fi observată numai după traumatisme sau intervenţii chirurgicale. În cadrul unei singure familii, boala are penetranţă variabilă, astfel încât unii membri pot avea sângerări destul de severe şi frecvente, în timp ce alţii sunt relativ asimptomatici.

Investigatii

Tulburarea se caracterizează prin activitate redusă a vWF şi a factorului VIII. Boala poate fi clasificată folosind o combinaţie de teste care includ măsuri funcţionale şi antigenice ale vWF, analiza multimerică a proteinei şi teste specifice de funcţie pentru a determina legarea la glicoproteina plachetar Ib (RIPA) şi factorul VIII (vezi Caseta 24.68). În plus, analiza pentru mutaţii în gena vWF este informativă în majoritatea cazurilor.

management

Multe episoade de hemoragie uşoară pot fi tratate cu succes prin mijloace locale sau cu DDAVP, care creşte nivelul vWF, rezultând o creştere secundară a factorului VIII.

Acidul tranexamic poate fi util în sângerarea mucoasei. Pentru sângerări mai grave sau persistente, hemostaza poate fi realizată cu concentrate selectate de factor VIII care conțin cantități considerabile de vWF în plus față de factorul VIII. Copiii mici și pacienții cu boală arterială severă nu ar trebui să primească DDAVP, iar pacienții cu boală de tip 2B dezvoltă trombocitopenie care poate fi supărătoare după DDAVP. Sângerarea la pacienții de tip 3 nu răspunde la nimic în afară de concentrat.

Tulburări de sângerare ereditare rare

Deficiențele severe ale factorului VII, X și XIII apar ca tulburări autosomale recesive. Sunt rare, dar sunt asociate cu sângerări severe. Caracteristicile tipice includ hemoragia de la ciotul ombilical și hemoragia intracraniană. Deficitul de factor XIII este de obicei asociat cu infertilitatea feminină.

Deficiența factorului XI poate apărea la indivizi heterozigoți sau homozigoți. Sângerarea este foarte variabilă și nu este prezisă cu precizie de nivelul factorului de coagulare. În general, sângerarea severă este limitată la pacienții cu niveluri sub 15% din normal.

Tulburări de sângerare dobândite

Coagularea intravasculară diseminată (DIC) este o cauză importantă a sângerării care începe cu o coagulare intravasculară exagerată și inadecvată. Este discutat la boala trombotică la pagina 1055.

Boală hepatică

În bolile hepatice parenchimatoase severe (cap. 23), sângerarea poate apărea din multe cauze diferite. Sursele patologice de potențial sângerare majoră, cum ar fi varicele esofagiene sau ulcerul peptic, sunt mai probabile. Există o sinteză hepatică redusă: de exemplu, a factorilor V, VII, VIII, IX, X, XI, protrombină și fibrinogen. Clearance-ul activatorului plasminogenului este redus. Trombocitopenia poate apărea secundar hipersplenismului în hipertensiunea portală. În icterul colestatic, există o absorbție redusă a vitaminei K, ducând la deficiența factorilor II, VII, IX și X. Tratamentul cu produse plasmatice sau transfuzia de trombocite trebuie rezervat pentru sângerări acute sau pentru a acoperi proceduri intervenționale precum biopsia hepatică. Deficitul de vitamina K poate fi corectat cu ușurință prin administrarea parenterală a vitaminei K.

Insuficiență renală

Severitatea stării hemoragice în insuficiența renală este proporțională cu concentrația plasmatică a ureei (p. 478). Manifestările hemoragice sunt cele ale disfuncției trombocitelor, hemoragia gastrointestinală fiind deosebit de frecventă. Cauzele sunt multifactoriale, incluzând anemie, trombocitopenie ușoară și acumularea de deșeuri cu greutate moleculară mică, excretați în mod normal prin rinichi, care inhibă funcția trombocitelor. Tratamentul este prin dializă pentru a reduce concentrația de uree. Rareori, în sângerări severe sau

persistente, sunt indicate perfuzii cu concentrat de trombocite și transfuzii de celule roșii. Creșterea concentrației de vWF, fie prin crioprecipitat, fie prin DDAVP, poate promova hemostaza.

TULBURĂRI TROMBOTICE

Boala tromboembolica venoasa (TEV) si tratamentul acesteia au multe manifestari clinice. Abordarea către

Embolia pulmonară este discutată la pagina 721. Terapia anticoagulantă este discutată la pagina 1010. Factorii predispozanți pentru TEV sunt enumerați în Caseta 24.17 (p. 1009). Într-o proporție mică de cazuri, există o tulburare hematologică de bază care predispune la tromboză venoasă, detectată cu ajutorul testelor descrise în Casetele 24.4 și 24.5 (p. 1001). Aceste tulburări includ tulburări mieloproliferative și hemoglobinurie paroxistică nocturnă, care sunt discutate mai sus (p. 1048 și 1031). Acestea includ, de asemenea, afecțiuni moștenite și dobândite, descrise mai jos.

Anomalii moștenite de coagulare

Mai multe afecțiuni moștenite predispun la TEV și au câteva puncte în comun care merită remarcate:

Niciuna dintre ele nu este puternic asociată cu tromboza arterială.

Toate sunt asociate cu o incidență ușor crescută a rezultatului advers al sarcinii, inclusiv cu pierderea fetală precoce recurentă, dar nu există date care să indice că orice intervenție specifică modifică acest rezultat.

În afară de deficitul de antitrombină și factorul homozigot V Leiden, majoritatea purtătorilor acestor gene nu vor avea niciodată un episod de TEV; dacă o fac, va fi asociată cu prezența unui factor de risc temporar suplimentar.

Există puține dovezi că detectarea acestor anomalii prezice recurența TEV.

Niciuna dintre aceste afecțiuni în sine nu necesită tratament cu anticoagulante. Pacienții cu tromboză trebuie să primească anticoagulare, așa cum este discutat la pagina 1009. Pacienții care sunt considerați a fi cu risc crescut de tromboză, de exemplu cei cu deficit de antitrombină în timpul sarcinii, trebuie să primească tratament sau doze profilactice de heparină pentru a acoperi doar perioada de risc.

Deficitul de antitrombină

Antitrombina (AT) este un inhibitor de serin protează (SERPIN) care inactivează factorii de coagulare activați IIa, IXa, Xa și XIa. Heparinele, fondaparinuxul și idraparinuxul își realizează efectul terapeutic prin potențarea activității AT. Deficiența familială de AT este moștenită ca autosomal dominant; homozigoza pentru alelele mutante nu este compatibilă cu viața. Aproximativ 70% dintre persoanele afectate vor avea un episod de TEV înainte de

vârsta de 60 de ani, iar riscul relativ de tromboză în comparație cu populația de fond este de 10-20. Sarcina este o perioadă cu risc crescut pentru TEV și aceasta necesită un management destul de agresiv cu doze de HBPM care sunt mai mari decât dozele profilactice obișnuite (> 100 U/kg/zi). Este disponibil concentratul AT (fie derivat din plasmă sau recombinant); aceasta este necesară pentru bypass-ul cardiopulmonar și poate fi utilizat ca adjuvant la heparină în profilaxia chirurgicală.

Deficiențe de proteine C și S

Proteinele C și S sunt anticoagulante naturali dependenți de vitamina K, implicate în întreruperea activării factorului de coagulare (factorii Va și VIIIa) și a generării de trombine (vezi Fig. 24.6E, p. 997). Deficiență moștenită

Factorul V Leiden

Factorul V Leiden rezultă dintr-o mutație cu câștig de funcție, pereche de bază unică, care previne clivajul și, prin urmare, inactivarea factorului V activat. Acest lucru are ca rezultat un risc relativ de tromboză venoasă de 5 la heterozigoți și 50 sau mai mult la homozigoții rari. Mutația se găsește la aproximativ 5% dintre europenii de nord, 2% dintre hispanici, 1,2% dintre afro-americani, 0,5% dintre asiatici-americani și 1,25% dintre nativii americani și este rară la chinezi și malaezii.

Protrombina G20210A

Această mutație de creștere a funcției la capătul 3’ necodificator al genei protrombinei este asociată cu un nivel plasmatic crescut de protrombină. Este prezent la aproximativ 2% dintre nord-europenii, dar este rar în populațiile native din Coreea, China, India și Africa. În starea heterozigotă, este asociată cu o creștere de 2-3 ori a riscului de TEV în comparație cu populația de fond.

Sindromul antifosfolipidic

Sindromul antifosfolipidic (APS) este o entitate clinicopatologică în care o constelație de stări clinice, singure sau în combinație, este găsită în asociere cu un test persistent pozitiv pentru un anticorp antifosfolipidic. Anticorpii antifosfolipidici sunt eterogene și sunt în mod tipic direcționați împotriva proteinelor care se leagă la fosfolipide (Casa 24.69). Deși au fost propuse roluri cauzale pentru acești anticorpi, mecanismele care stau la baza caracteristicilor clinice ale APS nu sunt clare. În practica clinică, sunt utilizate două tipuri de teste, care detectează:

- anticorpi care se leagă la fosfolipidele încărcate negativ de pe o placă ELISA (numit test de anticorpi anticardiolipină)

Manifestări clinice

Rezultatul advers al sarcinii

Avort recurent în primul trimestru (> 3)

Moartea inexplicabilă a fătului morfologic normal după 10 săptămâni de gestație

Preeclampsie precoce severă

Tromboembolism venos

Tromboembolism arterial

Livedo reticularis, APS catastrofal, mielită transversală, necroză cutanată, coree

• cele care interferează cu testele de coagulare dependente de fosfolipide, cum ar fi APTT sau timpul de venin de viperă Russell diluat (DRVVT; numit test anticoagulant lupus).

Termenul anticorp antifosfolipidic cuprinde atât un anticoagulant lupus cât și un anticorp anticardiolipină; indivizii pot fi pozitivi pentru una sau ambele dintre aceste activități.

Caracteristici clinice și management

APS se poate prezenta izolat (APS primar) sau în asociere cu una dintre afecțiunile prezentate în Caseta 24.69, cel mai tipic lupus eritematos sistemic (APS secundar). Majoritatea pacienților prezintă o singură manifestare, iar APS este acum cel mai frecvent diagnosticată la femeile cu rezultate adverse ale sarcinii. Este extrem de important să se pună diagnosticul la pacientele cu APS, indiferent de manifestare, deoarece afectează prognosticul și managementul trombozei arteriale, TEV și sarcină.

Tromboza arterială, de obicei accidentul vascular cerebral, asociată cu APS ar trebui tratată cu warfarină, spre deosebire de aspirina. TEV asociat APS este una dintre situațiile în care rata de recidivă prezisă este suficient de mare pentru a indica anticoagularea pe termen lung după un prim eveniment. La femeile cu APS, este probabil ca intervenția cu heparină și posibil cu aspirina să mărească șansa unui rezultat de succes al sarcinii.

Coagulare intravasculară diseminată

Coagularea intravasculară diseminată (CID) poate complica o serie de boli (caseta 24.70). Se caracterizează prin activarea sistemică a căilor implicate în coagulare și reglarea acesteia. Acest lucru poate duce la generarea de cheaguri intravasculare de fibrină care cauzează insuficiență multiorganică, consumul simultan de factor de coagulare și de trombocite provocând sângerare. Activarea sistemică a coagulării este indusă fie prin căile citokinelor, care sunt activate ca parte a unui răspuns inflamator sistemic, fie prin eliberarea de

substanțe procoagulante, cum ar fi factorul tisular. În plus, funcția suboptimă a căilor anticoagulante naturale și fibrinoliza dereglată contribuie la DIC. Există consum de trombocite, factori de coagulare (în special factorii V și VIII) și fibrinogen. Liza cheagului de fibrină are ca rezultat producerea de produse de degradare a fibrinei (FDP), inclusiv D-dimeri.

Investigatii

DIC trebuie suspectat atunci când oricare dintre condițiile enumerate în Caseta 24.70 este îndeplinită. Măsurarea timpilor de coagulare (APTT și PT; p. 1000), împreună cu fibrinogenul, numărul de trombocite și FDP, ajută la evaluarea prognosticului și ajută la luarea deciziilor clinice în ceea ce privește atât sângerarea, cât și complicațiile trombotice.

management

Terapia vizează în primul rând cauza de bază. Acești pacienți vor necesita adesea terapie intensivă pentru a face față problemelor concomitente, cum ar fi acidoza, deshidratarea, insuficiența renală și hipoxia. Terapia componentelor sanguine, cum ar fi plasma proaspătă congelată, crioprecipitatul și trombocitele, trebuie administrată dacă pacientul sângerează sau pentru a acoperi intervenții cu risc crescut de sângerare, dar nu trebuie să fie

24.70 Coagulare intravasculară diseminată

Condiții de bază

Infecție/sepsis

traume

Obstetrică, de exemplu embolia lichidului amniotic, abrupția placentară, preeclampsie

Insuficiență hepatică severă

Tumori maligne, de exemplu tumori solide și leucemii

Distrugerea țesuturilor, de exemplu pancreatită, arsuri

Anomalii vasculare, de exemplu anevrisme vasculare, hemangioame hepatice

Toxic/imunologic, de exemplu incompatibilitate ABO, mușcături de șarpe, droguri recreative

Sistemul de scor ISTH pentru diagnosticarea DIC

Scorul total

> 5 = Compatibil cu DIC deschis

< 5 = Repetați monitorizarea timp de 1-2 zile

Hemostază și tromboză la bătrânețe

• Trombocitopenia: nu neobișnuit din cauza prevalenței în creștere a tulburărilor în care poate fi o trăsătură secundară, precum și din cauza consumului mai mare de medicamente care o pot provoca.

Purpura „senilă”: se presupune că se datorează pierderii de grăsime subcutanată asociată cu vârsta și sprijinului colagen al vaselor mici de sânge, făcându-le mai predispuse la leziuni în urma unor traumatisme minore.

Tromboza: mai frecventă la bătrânețe. Acest lucru se poate datora stazei, la care persoanele în vârstă sunt predispuse; unele studii arată o agregare plachetară crescută odată cu vârsta, iar altele hiperactivitate asociată cu vârsta a sistemului hemostatic care ar putea crea o stare protrombotică.

Este o tulburare autoimună acută mediată de anticorpi împotriva ADAMTS-13 (o dezintegrină și metaloproteinază cu un motiv de trombospondină de tip 1).

Această enzimă scindează în mod normal multimerii vWF pentru a produce unități funcționale normale, iar deficiența ei are ca rezultat multimeri vWF mari care leagă trombocitele. Caracteristicile sunt de ocluzie microvasculară de către trombi plachetare care afectează organele cheie, în principal creierul și rinichii. Este o afecțiune rară (1 din 750 000 pe an), care poate apărea singură sau în asociere cu medicamente (ticlopidină, ciclosporină), HIV, toxine Shiga și boli maligne. Ar trebui tratată prin schimb de plasmă de urgență. Corticosteroizii, aspirina și rituximabul au, de asemenea, un rol în management. Rata mortalității netratate este de 90% în primele 10 zile și chiar și cu o terapie adecvată, rata mortalității este de 20-30% la 6 luni.

Informații suplimentare și mulțumiri

prescris de rutină numai pe baza testelor de coagulare și a numărului de trombocite. Trebuie administrate doze profilactice de heparină, cu excepția cazului în care există o contraindicație clară. Tromboza stabilită trebuie tratată cu prudență cu doze terapeutice de heparină nefracționată, cu excepția cazului în care este contraindicată în mod clar. Pacienții cu DIC nu trebuie, în general, să fie tratați cu terapie antifibrinolitică, de exemplu acid tranexamic.

Purpură trombotică trombocitopenică

La fel ca DIC și, de asemenea, trombocitopenia indusă de heparină (p. 1018), purpura trombotică trombocitopenică (TTP) este o tulburare în care tromboza este însoțită de trombocitopenie paradoxală. TTP se caracterizează printr-o pentadă de constatări, deși puțini pacienți au toate cele cinci componente:

trombocitopenie

anemie hemolitică microangiopatică

sechele neurologice

febră

insuficiență renală.

Site-uri web

www.bcshguidelines.com Ghidurile Comitetului Britanic pentru Standarde în Hematologie.

www.cibmtr.org Registrul internațional de transplant de măduvă osoasă.

www.transfusionguidelines.org.uk Conține Manualul de Medicină Transfuzională al Serviciilor de Transfuzie din Regatul Unit și link-uri către alte site-uri relevante.

www.ukhcdo.org Organizația Medicilor din Centrul pentru Hemofilie din Marea Britanie.

Mulțumiri de cifre

Page 990 insets (Glossitis) Hoffbrand VA, John E, Pettit JE, Vyas P. Hipochromic anemies. În: Atlas de culoare de hematologie clinică. a 4-a edn. Philadelphia: Mosby; 2010; Fig. 5.12; (Petechiae) Young NS, Gerson SL, High KA (eds). Hematologie clinică. St Louis: Mosby; 2006.

Fig. 24.23 Hoffbrand AV, Pettit JE. Hematologie esențială. a 3-a edn. Edinburgh: Blackwell Science; 1992.

Fig. 24.32 inset (echimoze masive) Hoffbrand VA. Atlas de culoare de hematologie clinică. a 3-a edn. Philadelphia: Mosby; 2000; p. 281-283.

SH Ralston

IB Mclnnes

Reumatologie și boli osoase

EXAMENUL CLINIC AL SISTEMULUI MUSCULO-SCHELETIC

Examenul clinic al sistemului musculo-scheletic

Evaluarea generală a aparatului locomotor (GALS)

1 mers **2 brate**

3 Picioare

Flexați fiecare șold cu mâna pe genunchi.

Rotiți șoldurile intern și extern (testează mișcările șoldului și detectează crepitarea genunchiului)

Palpați fiecare genunchi pentru căldură
și umflare
(teste pentru sinovită și efuziune)

Inspectați gleznele și picioarele.
Strângeți antepiciorul (teste pentru
sinovita metatarsofalangiană)

4 Coloana vertebrală

Pacientul se uită la tavan și apoi pune bărbia pe piept (testează flexia și extensia coloanei cervicale)

Cereți pacientului să încerce să pună
urechea pe umăr (testează
flexia laterală
a coloanei cervicale)

Pacientul alunecă mâna de jos
picior până la genunchi (testează flexia laterală
a coloanei vertebrale)

5 Înregistrați rezultatele

Diagnostic: osteoartrita genunchiului drept

Inspectați coloana vertebrală din spate și lateral,
căutând scolioză, cifoză sau
deformare localizată. Cereți pacientului să
atingă degetele de la picioare

Stați în spatele pacientului și țineți-i pelvisul.

Cereți-i să se întoarcă dintr-o parte în alta fără să-și miște picioarele (testează rotația toraco-lombară)

Tulburările sistemului musculo-scheletic afectează toate vârstele și grupurile etnice. În Marea Britanie, aproximativ 25% din noile consultații din practica generală sunt pentru simptome musculo-scheletice. Bolile musculo-scheletice pot apărea din procese care afectează oasele, articulațiile, mușchii sau țesuturile conjunctive, cum ar fi pielea și tendonul. Principalele manifestări sunt durerea și afectarea funcției locomotorii.

25.1 Prevalența relativă a tulburărilor musculo-scheletice

Mușchi

Bolile sistemului musculo-scheletic tind să fie mai frecvente la femei și majoritatea cresc în frecvență odată cu vârsta. Cele mai frecvente două tulburări sunt osteoartrita și osteoporoza (Caseta 25.1). Osteoartrita este cel mai frecvent tip de artrită și afectează până la 80% dintre persoanele cu vârsta peste 75 de ani. Osteoporoza este cea mai frecventă boală osoasă și afectează 50% dintre femei și 20% dintre bărbați până la a opta decadă. Bolile sistemului musculo-scheletic sunt cea mai frecventă cauză a dizabilităților fizice la persoanele în vârstă și reprezintă o treime din dizabilitățile fizice la toate vârstele.

ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE FUNCȚIONALĂ

Sistemul musculo-scheletic este responsabil de mișcarea corpului, oferă un cadru structural pentru protejarea organelor interne și acționează ca un rezervor pentru stocarea calciului și a fosfatului în reglarea homeostaziei minerale. Principalele componente ale sistemului musculo-scheletic sunt prezentate în Figura 25.1.

Os

Oasele se împart în două tipuri principale în funcție de dezvoltarea lor embrionară. Oasele plate, cum ar fi craniul, se dezvoltă prin osificare intramembranoasă, în care fibroblastele embrionare se diferențiază direct în os din interior.

Cartilajul articular

Condrocite calcificate

.—I -—-cartilaj

Miofibrila

Fascicul

Tendon

Placa epifizară

Enteza

Os subcondral

sinoviala

Zona calcificata

1060

Placa de creștere

Zona hipertrofică

Zona proliferativă

Os

Osul cortical

Celulele de căptușeală sinovială Capsula articulară

Os trabecular

Osteoblastele

Osteocite

Osteoclaste

Fig. 25.1 Structura majorelor țesuturi musculo-scheletice.

Sistemul Haversian

Sânge

vasele

Lamele de colagen

Osteocite

Celulele care căptușesc oasele

Mineralizare

Osteoclast

H^+ Cl^-

H^+Cl^-

CatK

FGF23

Osteocitul

Pompă de protoni Pompă de clorură

Excreția de fosfat I

Osteoblast • • •

Fig. 25.2 Reglarea remodelării osoase. Osul este reînnoit și reparat în timpul ciclului de remodelare osoasă, în care osul vechi și deteriorat este îndepărtat de osteoclaste și înlocuit cu osteoblaste. Osteocitele joacă un rol central în remodelarea osoasă prin secretarea RANKL, care promovează diferențierea și activitatea osteoclastelor prin legarea de RANK. Osteocitele reglează formarea osoasă prin producerea SOST, care se leagă de receptorul LRP5 și previne activarea acestuia de către membrii familiei Wnt. De asemenea, osteocitele reglează homeostazia fosfatului prin producerea factorului de creștere a fibroblastelor 23 (FGF23), care este un hormon circulant care acționează asupra rinichilor pentru a promova excreția de fosfat. (CatK = catepsină K; LRP5 = proteina receptorului lipoproteinelor 5; OPG = osteoprotegerină; RANK = activator al receptorului factorului nuclear kappa B; RANKL = ligand RANK; SOST = sclerostină)

Osteoblaste Osteoid

Osteocitul

Osteoblast /-
precursor/®

QOsteoclaste

Microdaune

Osteoclaste apoptotice

Resorbție

Inversare

Stromal

OSOST

condensări ale țesutului mezenchimal în timpul vieții fetale timpurii. Oasele lungi, cum ar fi femurul și radiusul, se dezvoltă prin osificare endocondrală dintr-un șablon de cartilaj. În timpul dezvoltării, cartilajul este invadat de țesutul vascular care conține celule osteoprogenitoare și este înlocuit treptat de os din centrele de osificare situate la mijloc și la capetele osului. O rămășiță subțire de cartilaj numită placă de creștere sau epifiză rămâne la fiecare capăt al oaselor lungi, iar proliferarea condrocitelor aici este responsabilă pentru creșterea scheletului în timpul copilăriei și adolescenței. În timpul pubertății, creșterea nivelului de hormoni sexuali oprește diviziunea celulară în placa de creștere. Restul de

cartilaj dispare apoi pe măsură ce epifiza fuzionează și creșterea osoasă longitudinală încetează.

Scheletul normal are două forme de țesut osos (vezi Fig. 25.1). Osul cortical este format din sisteme Havers, cuprinzând lamele concentrice de țesut osos care înconjoară un canal central care conține vase de sânge. Osul cortical este dens și formează un înveliș dur în jurul oaselor lungi. Osul trabecular sau spongios umple centrul osului și constă dintr-o rețea interconectată de trabecule, separate prin spații umplute cu măduvă osoasă.

Există trei tipuri principale de celule în os:

Osteoclaste: celule multinucleate de origine hematopoietică, responsabile de resorbția osoasă.

Osteoblaste: celule mononucleare de origine mezenchimală, responsabile de formarea osului.

Osteocitele: acestea se diferențiază de osteoblaste în timpul formării osoase și devin încorporate în matricea osoasă. Osteocitele sunt responsabile pentru detectarea și răspunsul la încărcarea mecanică a scheletului și joacă un rol critic în reglarea formării osoase și a resorbției osoase, prin producerea unui activator al receptorului ligandului factorului nuclear kappa B (RANKL) și al sclerostinei (SOST). Ele joacă, de asemenea, un rol central în reglarea metabolismului fosfatului prin producerea hormonului factor de creștere a fibroblastelor 23 (FGF23), care acționează asupra rinichilor pentru a promova excreția de fosfat (Fig. 25.2).

Matricea osoasa si minerala

Cea mai abundentă proteină a osului este colagenul de tip I, care este format din două lanțuri peptidice a1 și un lanț a2 înfășurate împreună într-o triplă helix. Colagenul de tip I este procesat proteolitic în interiorul celulei înainte de a fi depus în spațiul extracelular, eliberând fragmente de propeptide care pot fi folosite ca markeri biochimici ai formării osoase (p. 1066). Ulterior, fibrilele de colagen devin „reticulate” între ele prin molecule de piridiniu, un proces care mărește rezistența oaselor. Când osul este descompus de osteoclaste, legăturile încrucișate sunt eliberate, oferind markeri biochimici ai resorbției osoase. Osul este în mod normal depus într-un mod ordonat, dar când turnover-ul osos este mare, ca în boala Paget sau hiperparatiroidismul sever, acesta este așezat într-un model haotic, dând naștere „osului țesut”, care este slab mecanic. Matricea osoasă conține, de asemenea, factori de creștere, alte proteine structurale și proteoglicani, despre care se crede că sunt implicați în a ajuta celulele osoase să se atașeze de matricea osoasă și în reglarea activității celulelor osoase. Cealaltă componentă majoră a osului este minerală, formată din cristale de calciu și fosfat depuse între fibrilele de colagen sub formă de hidroxiapatită [Ca10 (PO4)6 (OH)2]. Mineralizarea este esențială pentru rigiditatea și rezistența osului, dar supramineralizarea poate crește fragilitatea, ceea ce contribuie la fragilitatea osului în boli precum osteogeneza imperfectă (p. 1131).

Remodelarea osoasă

Remodelarea osoasă este necesară pentru reînnoirea și repararea scheletului de-a lungul vieții (vezi Fig. 25.2). Ea începe cu atragerea precursorilor de osteoclaste din sângele periferic către locul țintă, probabil prin eliberarea locală a factorilor chemotactici din zonele de microleziune. Precursorii osteoclastelor se diferențiază în osteoclaste mature ca răspuns la RANKL, care este produs de osteocite, celulele T activate și celulele stromale ale măduvei osoase. RANKL activează receptorul RANK, care este exprimat pe osteoclaste și precursori. Aceasta este blocată de osteoprotegerină (OPG), un receptor momeală pentru RANKL care inhibă formarea osteoclastelor. Osteoclastele mature se atașează de suprafața osoasă printr-o zonă de etanșare strânsă și secretă acid clorhidric și enzime proteolitice precum catepsina K în spațiul de dedesubt. Acidul dizolvă mineralul, iar catepsina K degradează colagenul. Când resorbția este completă, osteoclastele suferă moartea celulară programată, iar formarea osului începe cu atragerea precursorilor osteoblastilor către locul de resorbție. Acestea se diferențiază în osteoblaste mature, care depun matrice osoasă nouă în lacuna de resorbție, până când gaura este umplută. Unele osteoblaste devin prinse în matricea osoasă și se diferențiază în osteocite. Aceștia acționează ca senzori biomecanici și produc mai multe molecule care influențează remodelarea osoasă și metabolismul fosfatului. Formarea osului este stimulată de proteinele Wnt, care se leagă și activează proteina receptorului 5 (LRP5) legat de lipoproteine, exprimată pe osteoblaste. Acest proces este inhibat de SOST, care este produs de osteocite (vezi Fig. 25.2). Inițial, matricea osoasă nou formată (osteoid) este necalcificată, dar ulterior devine mineralizată pentru a forma osul matur. Fosfataza alcalină (ALP), produsă de osteoblaste, joacă un rol important în mineralizarea osoasă prin degradarea pirofosfatului, un inhibitor al mineralizării. Remodelarea osoasa este reglata de hormoni circulanti precum paratiroida

25.2 Regulatori ai remodelării osoase

hormonul (PTH) și estrogenul și factorii produși local, cum ar fi citokinele (caseta 25.2). Mulți hormoni sistemici exercită efecte asupra turnover-ului osos prin afectarea expresiei locale a RANK, RANKL, OPG, SOST și a moleculelor din calea Wnt/LRP5 (Fig. 25.2, Caseta 25.2).

Articulații

Oasele sunt legate prin articulații. Există trei subtipuri principale: fibroase, fibrocartilaginoase și sinoviale (caseta 25.3).

Articulații fibroase și fibrocartilaginoase

Acestea cuprind o punte simplă de țesut fibros sau fibrocartilaginos care unește două oase împreună, acolo unde este puțină cerință de mișcare. Discul intervertebral este un tip special de articulație fibrocartilaginoasă în care o zonă amorfă, numită nucleu pulpos, se află în centrul punții fibrocartilaginoase. Nucleul are un conținut ridicat de apă și acționează ca o pernă pentru a îmbunătăți proprietățile de absorbție a șocurilor ale discului.

Articulațiile sinoviale

Structuri complexe care conțin mai multe tipuri de celule, acestea se găsesc acolo unde este nevoie de o gamă largă de mișcări (Fig. 25.3).

Cartilajul articular

Acest țesut avascular acoperă capetele osoase din articulațiile sinoviale. Celulele cartilajului (condrocitele) sunt responsabile de sinteza și turnover-ul cartilajului, care constă dintr-o plasă de fibrile de colagen de tip II care se extind printr-un „gel” hidratat de molecule de proteoglican. Cel mai mult

25.3 Tipuri de îmbinare

Pielea și țesutul subcutanat

Bursa

Tendon

Teaca tendonului

Îngroșarea ligamentară a capsulei

Mușchi

Bursa

Fig. 25.3 Structura unei articulații sinoviale.

Leagă proteine

Sulfat de Keratan

Sulfat de condroitină

Proteina de bază

proteoglicanul important este agrecanul, care constă dintr-o proteină de bază de care sunt atașate mai multe lanțuri laterale de glicozaminoglicani (GAG) (Fig. 25.4). GAG-urile sunt polizaharide care constau din lanțuri lungi de repetări dizaharide care cuprind un zahăr normal și un amino zahăr. Cele mai abundente GAG din agrecan sunt sulfatul de condroitină și sulfatul de keratan. Hialuronanul este un alt GAG important care se leagă de moleculele de agrecan pentru a forma complexe foarte mari cu o greutate moleculară totală de peste 100 de milioane. Aggrecan are o sarcină negativă puternică și leagă cu avid moleculele de apă pentru a lua o formă care ocupă volumul maxim posibil disponibil. Forța de expansiune a

agrecanului hidratat, combinată cu rezistența restrictivă a rețelei de colagen, conferă cartilajului articular proprietăți excelente de absorbție a șocurilor.

Odată cu îmbătrânirea, concentrația de sulfat de condroitin scade, în timp ce cea de sulfat de keratan crește, rezultând un conținut redus de apă și proprietăți de absorbție a șocurilor. Aceste modificări diferă de cele întâlnite în osteoartrită (p. 1081), unde există diviziunea anormală a condrocitelor, pierderea proteoglicanului din matrice și o creștere a conținutului de apă. Matricea cartilajului se răstoarnă constant și în sănătate există un echilibru perfect între sinteza și degradare. Degradarea matricei cartilajului este efectuată de agrecanaze și metaloproteinaze ale matricei, responsabile de descompunerea proteinelor și proteoglicanilor, și de glicozidaze, responsabile de descompunerea GAG-urilor. Citokinele proinflamatorii, cum ar fi interleukina-1 (IL-1) și factorul de necroză tumorală (TNF), stimulează producția de agrecanază și metaloproteinaze, care contribuie la degradarea cartilajului în artrita inflamatorie.

Lichidul sinovial

Suprafețele cartilajului articular sunt separate de un spațiu umplut cu lichid sinovial, un lichid vâscos care lubrifiază articulația. Este un ultrafiltrat de plasmă, în care celulele sinoviale secretă hialuronan și proteoglicani.

Discuri intraarticulare

Unele articulații conțin discuri fibrocartilaginoase în spațiul articular care acționează ca amortizoare. Cele mai importante din punct de vedere clinic sunt meniscurile genunchiului. Acestea sunt structuri avasculare care rămân viabile prin difuzia oxigenului și a nutrienților din lichidul sinovial.

Membrana sinovială, capsula articulară și bursele

Oasele articulațiilor sinoviale sunt conectate prin capsula articulară, o structură fibroasă bogat alimentată cu vase de sânge, nervi și limfatice, care acoperă articulația. Ligamentele sunt îngroșări regionale discrete ale capsulei care acționează pentru a stabiliza articulațiile (vezi Fig. 25.3). Suprafața interioară a capsulei articulare este membrana sinovială, cuprinzând un strat exterior de vase de sânge și țesut conjunctiv lax, bogat în colagen de tip I, și un strat interior de 1-4 celule grosime format din două tipuri principale de celule. Sinoviocitele de tip A sunt celule fagocitare derivate din linia monocite/macrofage și sunt responsabile pentru îndepărtarea particulelor din cavitatea articulației; sinoviocitele de tip B sunt celule asemănătoare fibroblastelor care secretă lichid sinovial. Majoritatea bolilor inflamatorii și degenerative ale articulațiilor se asociază cu îngroșarea membranei sinoviale și infiltrarea de către limfocite, polimorfe și macrofage.

Bursele sunt saci goale căptușiți cu sinoviu și conțin o cantitate mică de lichid sinovial. Ele ajută tendoanele și mușchii să se miște fără probleme în raport cu oasele și alte structuri articulare.

Mușchiul scheletic

Mușchii scheletici sunt responsabili de mișcările corpului și de respirație. Mușchiul este format din mănunchiuri de celule (miocite) încorporate în țesut conjunctiv fin care conține nervi și vase de sânge. Miocitele sunt celule mari, alungite, multinucleate, formate prin fuziunea precursorilor mononucleari (mioblaste) la începutul vieţii embrionare. Nucleii se află periferic, iar centrul celulei conține molecule de actină și miozină, care se interdigitează între ele pentru a forma miofibrilele care sunt responsabile de contracția musculară. Mecanismele moleculare de contracție a mușchilor scheletici sunt aceleași ca și pentru mușchiul cardiac (p. 531). Miocitele conțin multe mitocondrii care furnizează cantitățile mari de adenozin trifosfat (ATP) necesare contracției musculare și sunt bogate în proteina mioglobină, care acționează ca un rezervor pentru oxigen în timpul contracției.

Miofibrilele individuale sunt organizate în fascicule (fasciculi) care sunt legate între ele printr-un strat subțire de țesut conjunctiv (perimisium). Suprafața mușchiului este înconjurată de un strat mai gros de țesut conjunctiv, epimysium, care se îmbină cu perimysium pentru a forma tendonul muscular. Tendoanele sunt dure, structuri fibroase care atașează mușchii la un punct de inserție de pe suprafața osoasă numit enteză.

INVESTIGAREA BOLILOR MUSCULOSCHELETICE

Istoricul clinic și examinarea oferă, de obicei, suficiente informații pentru diagnosticul și managementul majorității bolilor musculo-scheletice. Investigațiile sunt utile în confirmarea diagnosticului, evaluarea activității bolii și indicarea prognosticului.

Aspirația comună

Aspirația articulară cu examinarea lichidului sinovial (SF) este esențială la pacienții suspectați de artrită septică, artrită cristalină sau sângerare intraarticulară. Ar trebui să se facă la toți pacienții cu monoartrita acută și să fie trimise probe pentru microbiologie și chimie clinică.

Este posibil să se obțină SF prin aspirație din majoritatea articulațiilor periferice și este necesar doar un volum mic în scopuri de diagnostic. SF normal este prezent în volum mic și este limpede și fie incolor, fie galben pal, cu o vâscozitate ridicată. Conține puține celule. Odată cu inflamația articulațiilor, volumul crește, numărul de celule și proporția de neutrofile cresc (determinând turbiditate), iar vâscozitatea se reduce (datorită degradării enzimatice a hialuronanului și a agrecanului). Lichidul tulbure cu un număr mare de neutrofile apare în sepsis, artrita cristalină și artrita reactivă. Concentrațiile mari de cristale de urat sau colesterol pot face ca SF să pară alb. Colorarea neuniformă a sângelui reflectă, de obicei, traumatismele cu ac la nivelul sinoviului. Colorarea uniformă a sângelui se datorează cel mai frecvent unei diateze hemoragice, traumatisme sau sinovite vilonodulare

pigmentate (p. 1134), dar poate apărea în sinovita inflamatorie severă. Un strat lipidic care plutește deasupra lichidului pătat de sânge este diagnosticul de fractură intraarticulară și este cauzat de eliberarea de grăsime din măduva osoasă în articulație.

Cristalele pot fi identificate prin microscopia cu lumină polarizată compensată a SF proaspăt (pentru a evita dizolvarea cristalelor și cristalizarea post-aspirație). Cristalele de urat sunt lungi și în formă de ac și prezintă o intensitate luminoasă puternică și birefringență negativă (Fig. 25.5A). Cristalele de pirofosfat de calciu sunt mai mici, de formă romboidă și de obicei mai puțin numeroase decât urații și au o intensitate slabă și birefringență pozitivă (Fig. 25.5B).

Imagistica

Radiografie simplă

Radiografiile arată modificări anatomice care au valoare în diagnosticul diferențial al multor boli osoase și articulare (Caseta 25.4). Oasele și articulațiile care urmează să fie radiografiate sunt de obicei selectate pe baza simptomelor sau modelelor de implicare identificate la evaluarea clinică.

Radiografiile au valoare diagnostică în osteoartrita (OA), unde demonstrează îngustarea spațiului articular care tinde să fie mai degrabă focală decât răspândită, ca în artrita inflamatorie. Alte caracteristici ale OA detectate pe raze X includ osteofite, scleroza subcondrală, chisturi osoase și corpuri libere calcificate în interiorul sinoviului (vezi Fig. 25.20, p. 1084). Radiografiile pot evidenția eroziuni și scleroză a articulațiilor sacroiliace și a sindesmofiților la nivelul coloanei vertebrale la pacienții cu spondiloartrită seronegativă (vezi Fig. 25.36, p. 1106). În articulațiile periferice pot fi observate așa-numitele eroziuni proliferative, asociate cu formarea de oase noi și o reacție periostală. În guta tofacee pot apărea eroziuni perforate bine definite (vezi Fig. 25.26, p. 1089). Calcificarea cartilajelor, tendoanelor și țesuturilor moi sau mușchilor poate apărea în condrocalcinoză (vezi Fig. 25.27, p. 1090), periartrita calcificată și bolile țesutului conjunctiv.

Radiografiile au o valoare limitată în diagnosticul poliartritei reumatoide (AR), deoarece caracteristici precum eroziunile, îngustarea spațiului articular și osteoporoza periarticulară pot fi detectabile numai după câteva luni sau chiar ani. Principala indicație pentru radiografii în PR este în evaluarea bolii avansate, atunci când se suspectează afectarea structurală a articulațiilor și se ia în considerare artroplastia. Dovezile timpurii ale leziunilor articulare în RA se obțin mai de obicei folosind imagistica prin rezonanță magnetică sau ultrasonografie.

Scanarea osoasă cu radionuclizi

Acest lucru este util la pacienții suspectați de boală osoasă metastatică și boala Paget. Aceasta implică imagistica gammacamera după o injecție intravenoasă de 99mTc-bisfosfonat. Imaginile timpurii post-injectare reflectă vascularitatea și pot prezenta o perfuzie crescută a sinoviului inflamat, a osului Pagetic sau a tumorilor osoase primare sau secundare. Imaginile întârziate luate câteva ore mai târziu reflectă remodelarea osoasă pe măsură ce bifosfonatul se localizează în locurile de turnover osos activ. Scintigrafia are o sensibilitate ridicată pentru detectarea unei patologii osoase și articulare importante, care nu este evidentă la radiografiile simple (Caseta 25.5). Tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) combină imagistica cu radionuclizi cu tomografia computerizată. Poate oferi localizarea anatomică precisă a captării anormale a trasorului în os și are o valoare deosebită în evaluarea pacienților cu dureri lombare cronice de cauză necunoscută.

Condiții detectate prin scanarea oaselor izotopice

boala Paget a osului

Metastaze osoase

Fracturi de stres

Distrofia simpatică reflexă (algodistrofie, p. 1130)

Osteoartropatie pulmonară hipertrofică (p. 1132)

Osteonecroza

Boala discului intervertebral

Prinderea rădăcinii nervoase

Compresia măduvei spinării

Stenoza coloanei vertebrale

Sepsis

Sindromul distrofiei simpatice reflexe

Ultrasonografia

Ecografia este o investigație utilă pentru confirmarea sinovitei articulare mici și a eroziunii, pentru confirmarea anatomică a leziunilor periarticulare și pentru aspirația și injectarea ghidată a articulațiilor și burselor. Ecografia este mai sensibilă decât examenul clinic pentru depistarea sinovitei precoce și este folosită din ce în ce mai mult în diagnosticul și evaluarea pacienților cu suspectare de artrită inflamatorie. Pe lângă localizarea îngroșării și a revărsărilor sinoviale, ecografia poate detecta fluxul sanguin crescut în sinovială folosind

imagistica Doppler de putere, o opțiune care este disponibilă pe majoritatea aparatelor cu ultrasunete moderne (Fig. 25.7).

Imagistica prin rezonanță magnetică

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) oferă informații detaliate despre anatomie, permițând vizualizarea tridimensională a oaselor și a țesuturilor moi care nu pot fi evaluate în mod adecvat prin raze X simple. Tehnica este valoroasă în evaluarea și diagnosticarea multor boli musculo-scheletice (Caseta 25.6). Secvențele ponderate T1 sunt utile pentru definirea anatomiei, în timp ce secvențele ponderate T2 sunt utile pentru evaluarea conținutului de apă din țesut, care este adesea crescut în sinovită și alte tulburări inflamatorii (Fig. 25.6). Agenții de contrast, cum ar fi gadoliniu, pot fi administrați pentru a crește sensibilitatea în detectarea eroziunilor și sinovitei.

Fig. 25.6 Imagine prin rezonanță magnetică care arată sinovita. Imaginea coronală saturată de grăsime post-contrast ponderată Tl arată o îmbunătățire extinsă în concordanță cu sinovita (zone albe, săgeată) la ambele încheieturi și la a doua articulație metacarpofalangiană și articulațiile interfalangiene proximale ale mâinii drepte.

Fig. 25.7 Imagine cu ultrasunete care arată sinovita. Imagine laterală a unei articulații metacarpofalangiene în artrita inflamatorie. Periostul (P) al falangei arată ca o linie albă. Zona întunecată, hipoecogenă indică o efuzie. Zonele colorate demonstrate de power Doppler indică o vascularizare crescută. Insertul arată o imagine transversală a aceleiași articulații.

Tomografia computerizată

Tomografia computerizată (CT) poate fi utilizată în evaluarea pacienților cu boli osoase și articulare, dar a fost în mare parte înlocuită de RMN, care oferă o mai bună vizualizare a structurilor țesuturilor moi. CT poate fi utilizat atunci când RMN-ul este contraindicat sau pentru evaluarea regiunilor articulare în care o înlocuire a articulației adiacente creează artefacte de imagine pe RMN.

Densitatea minerală osoasă

Măsurătorile densității minerale osoase (DMO) joacă un rol cheie în diagnosticul și managementul osteoporozei. Tehnica de alegere este absorptiometria cu raze X cu energie duală (DEXA), care se efectuează de obicei la nivelul coloanei lombare și șoldului și oferă imagini ale regiunii studiate. Această tehnică funcționează pe principiul că oasele de calciu atenuează trecerea fasciculelor de raze X prin țesut proporțional cu cantitatea de mineral prezentă. Cu cât este mai mare cantitatea de mineral osos prezent, cu atât valoarea DMO este mai mare. Majoritatea scanerelor DEXA oferă o citire a DMO exprimată în grame de hidroxiapatită/cm2 și ca valoare T-score și Z-score. Scorul T este o măsură a numărului de abateri standard prin care valoarea DMO a pacientului diferă de cea a unui control tânăr sănătos, în timp ce scorul Z DMO este o măsură a

numărul de abateri standard prin care DMO se abate de la martorii potrivite pentru vârstă (Fig. 25.8). Osteoporoza este definită de o valoare a scorului T de 2,5 sau mai mică (umbrită în roșu în figură), în timp ce osteopenia este diagnosticată atunci când scorul T se află între -1,0 și -2,5 (roz umbrit). Mulți oameni sănătoși, în special peste 50 de ani, au valori ale DMO în intervalul osteopenic. Valorile DMO peste -1,0 și sub +2,5 sunt considerate normale, în timp ce valori peste +2,5 pot fi găsite în bolile osteosclerotice și OA. Rezultatele trebuie interpretate cu atenție. Este posibil ca valorile DMO să se situeze în intervalul normal sau osteopenic la pacienții care au osteoporoză, din cauza unor condiții coexistente precum calcificarea aortică, fracturile de compresie vertebrală, boala degenerativă a discului și OA. Acestea pot fi uneori suspectate pe baza imaginilor DEXA antero-posterioare sau laterale, dar aspectul anormal trebuie confirmat prin radiografie sau alte imagini, după caz.

Analize de sânge

Hematologie

Anomalii ale hemoleucogramei complete (FBC) apar adesea în bolile reumatice inflamatorii, dar modificările sunt de obicei nespecifice. Exemplele includ neutrofilia în vasculită, gută acută și sepsis; neutropenie în lupus; și o viteză crescută de sedimentare a eritrocitelor (VSH) în multe boli inflamatorii. Nivelurile reduse de hemoglobină sunt o descoperire comună și importantă într-o serie de tulburări reumatologice. Multe medicamente antireumatice care modifică boala (DMARD) provoacă toxicitate medulară și necesită monitorizarea regulată a FBC.

Biochimie

Biochimia de rutină este utilă pentru evaluarea bolilor metabolice osoase, a bolilor musculare și a gutei. Mai multe boli osoase, inclusiv boala Paget, boala osoasă renală și

osteomalacia, oferă un model caracteristic care poate fi de ajutor diagnostic (Caseta 25.7). Nivelurile serice ale acidului uric sunt de obicei crescute în gută, dar un nivel normal nu îl exclude, mai ales în timpul unui atac acut, când nivelul de urat scade temporar. De asemenea, un acid uric seric crescut nu confirmă diagnosticul, deoarece majoritatea persoanelor hiperuricemice nu dezvoltă niciodată gută. Nivelurile proteinei C reactive (CRP) sunt un marker util al infecției și inflamației și sunt mai specifice decât ESR. O excepție este în bolile țesutului conjunctiv, cum ar fi lupusul eritematos sistemic (LES) și scleroza sistemică, unde CRP poate fi normală, dar VSH crescută în stare activă.

25.8 Cauzele creșterii creatinkinazei serice

boala inflamatorie. În consecință, o CRP crescută la un pacient cu lupus sau sclerodermie sugerează o boală intercurrentă, cum ar fi sepsisul, mai degrabă decât o boală activă. Mai multe detalii despre interpretarea modificărilor CRP și VSH sunt date la pagina 84. Nivelurile serice ale creatinkinazei (CK) sunt utile în diagnosticul miopatiei sau miozitei, dar specificitatea și sensibilitatea sunt slabe și pot apărea niveluri crescute în unele condiții (Caseta 25.8). Monitorizarea biochimică a funcției renale și hepatice este importantă în îngrijirea continuă a pacienților tratați cu DMARD.

Autoanticorpi

Testele de autoanticorpi sunt utilizate pe scară largă în diagnosticul bolilor reumatice. Rezultatele fals pozitive sunt frecvente, dar titrurile sau concentrațiile mari de anticorpi au, în general, o semnificație clinică mai mare. Indiferent de testul utilizat, rezultatele trebuie interpretate în lumina tabloului clinic și a diferitelor sisteme de detectare și testare utilizate în diferite spitale.

Factorul reumatoid

Factorul reumatoid (RF) este un anticorp îndreptat împotriva fragmentului Fc al imunoglobulinei umane. În practica clinică de rutină, factorul reumatoid IgM este de obicei măsurat, deși metodologii diferite permit măsurarea RF-urilor IgG și IgA. RF pozitivă apare într-o mare varietate de boli și la unii adulți normali (caseta 25.9), în special odată cu creșterea în vârstă. Deși specificitatea este slabă, aproximativ 70% dintre pacienții cu PR sunt pozitivi. Titrurile ridicate de RF sunt asociate cu boli mai severe și boli extraarticulare.

Anticorpi anti-peptide citrulinate

Anticorpii anti-peptide citrulinate (ACPA) recunosc peptidele în care aminoacidul arginina a fost transformat în citrulină de către peptidillarginin deiminaza, o enzimă abundentă în sinoviul inflamat și într-o varietate de structuri mucoase. ACPA au o sensibilitate similară la RF pentru RA (70%), dar o specificitate mult mai mare (> 95%) și sunt din ce în ce mai utilizate în preferință față de RF în diagnosticul RA. ACPA sunt asociate cu o progresie mai

severă a bolii și pot fi detectate la pacienții asimptomatici cu câțiva ani înainte de dezvoltarea RA. Rolul lor patologic este încă dezbătut, dar este probabil ca acestea să amplifice răspunsul sinovial la un stimul inflamator.

Anticorpi antinucleari

Anticorpii antinucleari (ANA) sunt direcţionaţi împotriva uneia sau mai multor componente ale nucleului celular, inclusiv acizii nucleici înșiși și proteinele implicate în procesarea ADN-ului sau ARN-ului. Ele apar în multe boli reumatismale inflamatorii, dar se găsesc și la titru scăzut la indivizi normali și în alte boli (Caseta 25.10). Titrurile ridicate de ANA au o semnificație diagnostică mai mare, dar nivelurile circulante nu sunt asociate cu severitatea sau activitatea bolii. Cea mai frecventă indicație pentru testarea ANA este la pacienții suspectați de LES sau boli ale țesutului conjunctiv. ANA are sensibilitate mare pentru LES (practic 100%), dar specificitate scăzută (1040%). Un ANA negativ practic exclude LES, dar un rezultat pozitiv nu îl confirmă.

Anticorpii anti-ADN se leagă de ADN-ul dublu catenar și sunt foarte specifici pentru LES (95%), dar sensibilitatea este slabă (30%). Ele pot fi utile în monitorizarea bolii, deoarece titrurile foarte mari sunt asociate cu o boală mai severă, inclusiv cu afectarea renală sau a sistemului nervos central (SNC), iar o creștere a titrului de anticorpi poate precede recidiva.

Anticorpii la antigeni nucleari extractibili (ENA) acţionează ca markeri pentru anumite boli ale ţesutului conjunctiv şi unele complicaţii ale LES, dar sensibilitatea şi specificitatea sunt slabe (Caseta 25.11). De exemplu, anticorpii împotriva Sm se găsesc la o minoritate de pacienţi cu LES, dar sunt asociaţi cu afectarea renală. Anticorpii împotriva Ro apar în LES și în sindromul Sjogren (în asociere cu anticorpi anti-La) și sunt asociați cu o

erupție fotosensibilă și bloc cardiac congenital. Anticorpii la proteina ribonucleară (RNP) apar în LES și, de asemenea, în boala mixtă a țesutului conjunctiv, unde coexistă caracteristicile lupusului, miozitei și sclerozei sistemice. Anticorpii anti-topoizomerază 1 (numit și Scl-70) apar în scleroza sistemică difuză, în timp ce anticorpii anti-centromer sunt mai specifici pentru scleroza sistemică limitată.

Anticorpi antifosfolipidici

Anticorpii antifosfolipidici se leagă la un număr de proteine de legare a fosfolipidelor, dar cele mai relevante din punct de vedere clinic sunt cele care vizează beta2-glicoproteina 1 (P2GP1). Ele pot fi detectate în LES și alte boli ale țesutului conjunctiv sau pot fi prezente izolat sau în sindromul anticorpilor antifosfolipidici (p. 1055).

Anticorpi citoplasmatici antineutrofili

Anticorpii citoplasmatici antineutrofili (ANCA) sunt anticorpi IgG direcționați împotriva constituenților citoplasmatici ai granulocitelor și sunt utili în diagnosticul și monitorizarea vasculitei sistemice. Două modele comune sunt descrise de imunofluorescență: fluorescența citoplasmatică (c-ANCA), care este cauzată de anticorpii la proteinaza-3 (PR3); și fluorescența perinucleară (p-ANCA), care este cauzată de anticorpii la mieloperoxidază (MPO) și alte proteine, cum ar fi lactoferina și elastaza. Acești anticorpi nu sunt specifici pentru vasculită și se pot găsi rezultate pozitive în bolile hepatice autoimune, malignități, infecții (virusul imunodeficienței bacteriene și umane, HIV), boala inflamatorie intestinală, artrita reumatoidă, LES și fibroza pulmonară.

Biopsie tisulară

Biopsia tisulară este utilă în confirmarea diagnosticului în anumite boli musculo-scheletice.

Biopsia sinovială poate fi utilă la pacienții selectați cu monoartrita inflamatorie cronică sau tenosinovită pentru a exclude cauzele infecțioase cronice, în special infecțiile micobacteriene. Modificările caracteristice la RMN pot evita necesitatea biopsiei în multe cazuri de suspectare a tumorii. Indiferent de indicație, biopsia sinovială poate fi obținută artroscopic (prin mijloace convenționale sau prin utilizarea unui artroscop cu ac) sau folosind ghidaj ecografic sub anestezie locală.

Biopsia arterei temporale poate fi de valoare la pacientii suspectati de arterita temporala, mai ales cand prezentarea este atipica, dar un rezultat negativ nu exclude diagnosticul. Biopsiile țesuturilor afectate, cum ar fi pielea, plămânul, rinofaringele, intestinul, rinichii și mușchii, pot fi de valoare în diagnosticul vasculitei sistemice și granulomatozei cu poliangeită (cunoscută și ca granulomatoză Wegener).

Biopsia musculară joacă un rol important în investigarea miopatiei și miozitei inflamatorii. Se ia de obicei din cvadriceps sau deltoid printr-o mică incizie a pielii sub anestezie locală. Deoarece miozita poate fi neuniformă în natură, RMN este uneori utilizat pentru a localiza cel mai bun loc pentru biopsie. Colorația imunohistochimică, împreună cu histologia simplă, oferă informații despre boala musculară și neuromusculară primară și secundară. Biopsiile repetate sunt uneori folosite pentru a monitoriza răspunsul la tratament.

Biopsia osoasă este necesară ocazional atunci când testele neinvazive dau rezultate neconcludente și în diagnosticul tulburărilor infiltrative, infecțiilor cronice și malignității. Dacă se suspectează o tulburare sistemică de mineralizare, cum ar fi osteomalacia, biopsia poate fi prelevată de pe creasta iliacă folosind un ac de trepană de diametru mare (8 mm) sub anestezie locală și procesată fără demineralizare. Pentru leziunile focale, biopsia trebuie efectuată sub ghidaj cu raze X sau la o intervenție chirurgicală deschisă, dintr-un loc afectat.

Electromiografie

Electromiografia (p. 1152) este de valoare în investigarea suspectelor de miopatie și miozită inflamatorie, atunci când evidențiază triada diagnostică a:

fibrilatie spontana

potenţiale de acţiune de scurtă durată într-un contur polifazic dezorganizat

accese repetitive de oscilaţii de înaltă tensiune la contactul acului cu muşchiul bolnav.

PREZENTAREA PROBLEME ÎN BOLILE MUSCULOSCHELETICE

Monoartrita acută

Acest termen este folosit pentru a descrie durerea bruscă și umflarea unei singure articulații. Cele mai importante cauze sunt artrita cristalină, sepsisul și artrita reactivă. Alte cauze potențiale sunt prezentate în Caseta 25.12.

Evaluare clinică

Istoricul clinic, modelul de implicare articulară, viteza de debut și vârsta și sexul pacientului oferă indicii pentru cel mai probabil diagnostic. Artrita reactivă (p. 1107) este cea mai frecventă cauză la bărbații tineri, guta la bărbații de vârstă mijlocie și pseudoguta la femeile în vârstă. Guta afectează în mod clasic prima articulație metatarsofalangiană (MTP), în timp ce încheietura mâinii și umărul sunt locuri tipice pentru pseudogută. Un debut foarte rapid (6-12 ore) sugerează gută sau pseudogută; sepsisul articular se dezvoltă mai lent și continuă să progreseze până la tratare. Hemartroza provoacă de obicei un revărsat mare, în absența tumefacției periarticulare sau a modificării pielii, la un pacient care a suferit o leziune. Sinovita vilonodular pigmentată (p. 1134) se prezintă, de asemenea, cu tumefiere sinovială și un revărsat mare, deși debutul este gradual. O boală diareică anterioară sau un contact sexual recent sugerează artrită reactivă, în timp ce bolile intercurente, deshidratarea sau intervenția chirurgicală pot acționa ca un declanșator al artritei induse de cristale. Poliartrita reumatoidă se prezintă rareori cu monoartrita și o creștere bruscă a durerii și umflăturii care implică o singură articulație la un pacient cu RA preexistentă sugerează puternic sepsis. Osteoartrita se poate prezenta cu durere și rigiditate care afectează o singură articulație, dar debutul este gradual și rareori există dovezi de umflare semnificativă a articulațiilor.

Investigatii

Aspirația articulației afectate este obligatorie. Fluidul trebuie trimis pentru cultură și colorare Gram pentru a căuta prezența organismelor și ar trebui verificat prin microscopie pentru cristale. De asemenea, trebuie luate hemoculturi la pacienții suspectați de artrită septică. Nivelurile CRP și ESR sunt crescute în sepsis, artrita cu cristale și artrita reactivă, iar acest lucru poate fi util în evaluarea răspunsului la tratament. Măsurătorile serice ale acidului uric pot fi crescute în gută, dar un nivel normal nu exclude diagnosticul.

management

Dacă există vreo suspiciune de sepsis, antibioticele intravenoase (Casa 25.52, p. 1095) trebuie administrate prompt, în așteptarea rezultatelor culturilor. În caz contrar, managementul ar trebui să fie îndreptat către cauza de bază.

Poliartrita

Acest termen este folosit pentru a descrie durerea și umflarea care afectează cinci sau mai multe articulații sau grupuri articulare. Cauzele posibile sunt enumerate în Caseta 25.13.

Evaluare clinică

Semnele distinctive ale artritei inflamatorii sunt rigiditatea dimineții devreme și agravarea simptomelor cu inactivitate, împreună cu umflarea sinovială și sensibilitatea la examinare. Caracteristicile clinice din alte sisteme pot fi utile în determinarea cauzei care stau la baza (caseta 25.14). Cel mai important diagnostic de luat în considerare este artrita reumatoidă, care se caracterizează prin afectarea simetrică a micilor articulații ale mâinilor și picioarelor, adesea în asociere cu alte articulații. De asemenea, ar trebui luată în considerare și artrita virală. Aceasta se prezintă cu o poliartrită inflamatorie simetrică acută care afectează articulațiile mici și mari ale membrelor superioare și inferioare, adesea cu o erupție cutanată.

Modelul de implicare poate fi de ajutor pentru a ajunge la un diagnostic (Fig. 25.9). Asimetria, predominanța membrelor inferioare și implicarea mai mare a articulațiilor mari sunt caracteristice spondiloartritei seronegative. Alte caracteristici extra-articulare pot fi, de asemenea, prezente, oferind un indiciu pentru diagnostic. În artrita psoriazică, articulațiile mici ale mâinii și picioarelor sunt adesea afectate, dar cu implicarea articulațiilor interfalangiene proximale și distale (PIP și DIP), spre deosebire de articulațiile metacarpofalangiene (MCP) și PIP în PR. Modelul de implicare tinde, de asemenea, să fie asimetric în artrita psoriazică și pot fi prezente alte indicii, cum ar fi sâmburele unghiilor și o erupție cutanată. LES poate fi asociat cu poliartrita, dar de obicei cauzează poliartralgie și tenosinovită (p. 1110).

Investigatii

Trebuie prelevate probe de sânge pentru hematologie de rutină, biochimie, VSH, CRP, serologie virală și un screening imunologic, inclusiv ANA, RF și ACPA. Examinarea cu ultrasunete sau RMN poate fi necesară pentru a confirma prezența sinovitei dacă aceasta nu este evidentă clinic.

Fig. 25.9 Modele de implicare articulară în diferite forme de poliartrită. A] Artrita reumatoidă vizează de obicei articulațiile metacarpofalangiene și interfalangiene proximale ale mâinilor și articulațiile metatarsofalangiene ale picioarelor, precum și alte articulații, într-un model simetric. B] Artrita psoriazică vizează articulațiile interfalangiene proximale și distale ale mâinilor și articulațiile mai mari într-un model asimetric. Poate să apară sacroiliita (adesea asimetrică). C] Spondilita anchilozantă vizează coloana vertebrală, articulațiile sacroiliace și articulațiile periferice mari într-un model asimetric. D] Osteoartrita vizează articulațiile interfalangiene proximale și distale ale mâinilor, prima articulație carpometacarpiană la baza degetului mare, genunchi, șolduri, coloana lombară și cervicală.

management

Fractură

Fracturile sunt un simptom de prezentare comun al osteoporozei, dar apar și în alte boli osoase, în osteopenie și la unii pacienți cu os normal.

Evaluare clinică

Prezentarea este cu durere osoasă localizată, care este agravată de mișcarea membrului sau a regiunii afectate. De obicei, există un istoric de traumatism, dar fracturile spontane pot apărea în absența traumatismului la cei cu osteoporoză severă. Fracturile pot fi împărțite în mai multe subtipuri, în funcție de evenimentul precipitant și prezența sau absența unei boli

de bază (Caseta 25.15). Diagnosticul diferențial principal este leziunea țesuturilor moi, dar fractura trebuie suspectată atunci când există durere și umflături marcate, mișcare anormală a membrului afectat, crepitus sau deformare. Fracturile gâtului femural produc de obicei un picior scurtat, rotit extern, care este dureros la mișcare.

Investigatii

Radiografiile locului afectat trebuie luate în cel puțin două planuri și examinate pentru discontinuitatea conturului cortical (Caseta 25.16). Pe lângă demonstrarea

Cum se investighează o fractură suspectată

Ordonați razele X în două proiecții în unghi drept una față de alta

Includeți întregul os și articulațiile la fiecare capăt (acest lucru poate dezvălui o fractură suplimentară nebănuită)

Verificați dacă există dovezi de deplasare

Verificați dacă există o pauză în cortex

În cazul unei fracturi vertebrale suspectate, verificați depresia plăcii de capăt

Dacă suspiciunea clinică este mare, dar nu se observă nicio fractură, solicitați RMN fractura, radiografiile pot prezenta, de asemenea, dovezi ale unei tulburări de bază, cum ar fi osteoporoza, boala Paget sau osteomalacia. Dacă radiografia nu reușește să arate dovezi ale unei fracturi, dar suspiciunea clinică rămâne ridicată, ar trebui efectuat RMN, deoarece aceasta poate demonstra fracturi care sunt oculte radiografic. Pacienții care au peste 50 de ani și prezintă fracturi de fragilitate trebuie să fie examinați pentru prezența osteoporozei prin DEXA.

management

Managementul fracturii în stadiul acut necesită ameliorarea adecvată a durerii, cu opiacee dacă este necesar, reducerea fracturii pentru a restabili anatomia normală și imobilizarea membrului afectat pentru a promova vindecarea. Acest lucru poate fi realizat fie prin utilizarea unui ghips extern sau a unei atele, fie prin fixare internă. Fracturile colului femural prezintă o problemă specială de management, deoarece consolidarea și necroza avasculară sunt frecvente. Acest lucru este valabil mai ales în cazul fracturilor intracapsulare de șold, care ar trebui tratate prin intervenții chirurgicale de înlocuire a articulațiilor. În urma fracturii, este necesară reabilitarea cu fizioterapie și un program de exerciții supravegheate (acest lucru este deosebit de important la pacienții în vârstă pentru a preveni pierderea musculară și pierderea mobilității). Pacienții vârstnici cu fractură de șold beneficiază și de suplimente nutriționale. Pacienții cu fracturi de mare energie și de oboseală, în general, nu necesită investigații suplimentare sau tratament odată ce fractura s-a vindecat. Dacă examenul DEXA sau altă investigație arată dovezi de osteoporoză sau alte boli metabolice osoase, aceasta trebuie tratată corespunzător (p. 172).

Dureri musculo-scheletice generalizate

Evaluare clinică

Istoricul clinic și examinarea pot indica adesea cauza subiacentă (caseta 25.17). Durerea progresiv progresivă care apare în asociere cu pierderea în greutate sugerează o boală malignă cu metastaze osoase. Durerea osoasă generalizată poate apărea și în boala Paget dacă boala este larg răspândită, dar durerea Pagetic este de obicei mai focalizată și localizată la locul de implicare (p. 1128). Durerea larg răspândită poate apărea în OA, dar aceasta tinde să fie, de asemenea, localizată în locurile de implicare, cum ar fi coloana lombară, șoldurile, genunchii și mâinile. Semnele de OA pot fi evidente la examenul clinic. Osteomalacia (p. 1125) poate provoca dureri osoase generalizate care sunt asociate cu sensibilitatea oaselor și slăbiciunea centurii membrelor. Fibromialgia se poate prezenta cu dureri generalizate care afectează în special trunchiul, spatele și gâtul. Caracteristicile însoțitoare includ oboseală, concentrare slabă și zone focale de hiperalgezie. O altă cauză potențială este hipermobilitatea articulară, ale cărei caracteristici ar trebui să fie evidente la examenul clinic (p. 1134).

Cauzele durerii generalizate

Boala osoasa metastatica

Fibromialgie (pag. 1092)

Hipermobilitatea articulară

Osteomalacia (p. 1125)

Osteoartrita

Investigatii

Scanarea osoasă cu radionuclizi este de valoare la pacienții suspectați de metastaze osoase și boala Paget, împreună cu imagistica suplimentară, după caz. Mielomul (p. 1046) ar trebui exclus prin electroforeza plasmatică și a proteinelor urinare. Dacă aceste rezultate sunt pozitive, trebuie efectuată o examinare radiologică a scheletului, deoarece scanarea osoasă izotopică poate fi normală în mielom. Dacă se suspectează osteomalacia, trebuie efectuate biochimia de rutină, nivelul de vitamina D și măsurarea PTH. În boala Paget, ALP poate fi crescută, dar poate fi normală în boala localizată. Investigațiile de laborator sunt normale la pacienții cu fibromialgie și hipermobilitate benignă.

management

Managementul ar trebui să fie îndreptat către cauza de bază. Durerea cronică de cauză necunoscută și cea asociată cu fibromialgia răspunde slab la analgezice și AINS, dar poate răspunde parțial la agenții antineuropatici precum amitriptilina, duloxetina, gabapentina și pregabalinul.

Dureri de spate

Durerea de spate este un simptom comun care afectează 60-80% dintre oameni la un moment dat în viața lor. Deși prevalența nu a crescut, dizabilitățile raportate din cauza durerilor de spate a crescut semnificativ în ultimii 30 de ani. În țările occidentale, durerea de spate este cea mai frecventă cauză a absenței la muncă cauzată de boală. În Marea Britanie, 7% dintre adulți

Cauzele durerii lombare

Dureri mecanice de spate

Prolaps de disc intervertebral

Osteoartrita

Fractură vertebrală (p. 1071)

Stenoza coloanei vertebrale

boala lui Paget

consultați medicul de familie în fiecare an cu dureri de spate. Cele mai importante cauze sunt rezumate în Caseta 25.18.

Evaluare clinică

Scopul principal al evaluării clinice este acela de a diferenția tulburarea autolimitată a durerii mecanice acute de spate de patologia vertebrală gravă, așa cum este rezumată în Figura 25.10. Durerea mecanică de spate este cea mai frecventă cauză a durerii acute de spate la persoanele cu vârsta cuprinsă între 20-55 de ani. Aceasta reprezintă mai mult de 90% din episoade și este de obicei acută și asociată cu ridicarea sau îndoirea. Este exacerbată de activitate și, în general, este ameliorată prin odihnă (Caseta 25.19). De obicei, este limitată la regiunea lombar-sacrală, fese sau coapsă, este asimetrică și nu iradiază dincolo de genunchi (ceea ce ar implica iritarea rădăcinii nervoase). La examinare, poate exista spasm și sensibilitate musculară locală asimetrică paraspinală și restricție dureroasă a unor mișcări, dar nu a tuturor. Durerea de spate este mai frecventă la lucrătorii manuali, în special la cei care desfășoară activități care implică ridicarea greutăților și răsucirea. Prognosticul este în general bun. Dupa 2 zile,

Durerea variază în funcție de activitatea fizică (ameliorată cu odihnă)

Debut brusc, precipitat prin ridicare sau îndoire

Episoade recurente

Durere limitată la spate sau picior superior

Fără distribuție clară a rădăcinii nervoase

Fără caracteristici sistemice

Prognostic bun (90% recuperare la 6 săptămâni)

Steaguri roșii pentru o posibilă patologie a coloanei vertebrale

Vârsta: prezentare < 20 de ani sau > 55 de ani

Caracter: durere constantă, progresivă, neatenuată de odihnă

Localizare: dureri toracice

Antecedente medicale: carcinom, tuberculoză, HIV, utilizarea sistemică de corticosteroizi, osteoporoză

Constituționale: tulburări sistemice, transpirații, scădere în greutate

Traumă majoră

Examinare

Deformare dureroasă a coloanei vertebrale

Deformare severă/simetrică a coloanei vertebrale

Anestezie în șa

Semne neurologice progresive / pierdere musculară

Mai multe niveluri de semne de rădăcină

Dureri ale rădăcinii nervoase

Durerea unilaterală a picioarelor este mai gravă decât durerea lombară

Durerea iradiază dincolo de genunchi

Parestezie în aceeași distribuție

Semne de iritație nervoasă (ridicare redusă a piciorului drept care reproduce durerea de picior)

Semne motorii, senzoriale sau reflexe (limitate la o rădăcină nervoasă)

Prognostic rezonabil (50% recuperare la 6 săptămâni)

Sindromul cauda equina

Dificultate cu micțiunea

Pierderea tonusului sfincterului anal sau incontinență fecală

Anestezie în șa

Tulburări de mers

Durere, amorțeală sau slăbiciune care afectează unul sau ambele picioare

30% sunt mai bune și 90% și-au revenit la 6 săptămâni. Pot apărea recidive ale durerii și aproximativ 10-15% dintre pacienți dezvoltă dureri de spate cronice care pot fi dificil de tratat. Elementele psihologice, cum ar fi nemulțumirea la locul de muncă, depresia și anxietatea, sunt factori de risc importanți pentru tranziția la durerea cronică și dizabilitate.

Durerea de spate secundară unei patologii grave a coloanei vertebrale are caracteristici diferite (Caseta 25.20). Dacă există dovezi clinice de compresie a măduvei spinării sau a rădăcinii nervoase, sau o leziune cauda equina (Caseta 25.21), este necesară o investigație urgentă. Stenoza coloanei vertebrale se prezintă cu disconfort la picior la mers care este ameliorat prin repaus (pseudoclaudicare). Aplecarea înainte sau mersul în sus poate, de asemenea, ameliora durerea. Cauzele comune includ boala Paget, în care mărirea vertebrelor poate afecta canalul spinal și osteoartrita coloanei vertebrale, în care

Prezentarea problemelor la osteofitele bolilor musculo-scheletice poate avea același efect. Pacienții pot adopta o postură caracteristică simiană, cu o aplecare înainte și ușoară flexie la nivelul șoldurilor și genunchilor.

Boala degenerativă a discului este o cauză frecventă a durerii cronice de spate. Prolapsul unui disc intervertebral se prezintă cu dureri ale rădăcinii nervoase, care pot fi însoțite de un deficit senzorial, slăbiciune motorie și reflexe asimetrice. Examinarea poate dezvălui un test de întindere sciatică sau femurală pozitiv. Aproximativ 70% dintre pacienți se îmbunătățesc cu 4 săptămâni. Durerile inflamatorii de spate din cauza spondiloartritei seronegative au debut treptat și apar aproape întotdeauna înainte de vârsta de 40 de ani. Se asociază cu rigiditatea matinală și se ameliorează odată cu mișcarea. Spondilolisteza (p. 1133) poate provoca dureri de spate care sunt de obicei agravate de starea în picioare și mersul pe jos. Ocazional, hiperostoza scheletică idiopatică difuză (DISH; p. 1133) poate provoca dureri de spate, dar este de obicei asimptomatică. Arahnoidita este o cauză rară a durerii lombare cronice severe. Se datorează inflamației cronice a tecilor rădăcinii nervoase din canalul rahidian și poate complica meningita, chirurgia coloanei vertebrale sau mielografia cu substanțe de contrast pe bază de ulei.

Investigatii

Investigațiile nu sunt necesare la pacienții cu dureri mecanice acute de spate. Cei cu durere persistentă (> 6 săptămâni) sau semnale roșii (vezi Caseta 25.20) ar trebui să fie supuși investigațiilor suplimentare. RMN-ul este investigația de elecție, deoarece poate demonstra stenoza spinării, compresia măduvei sau compresia rădăcinii nervoase, precum și modificări inflamatorii ale spondiloartropatiei și cauze infecțioase, cum ar fi abcesul spinal. Radiografiile simple pot fi de valoare la pacienții suspectați de fracturi prin compresie vertebrală, OA și boală degenerativă a discului. Dacă se suspectează o boală metastatică, trebuie luată în considerare scanarea osoasă cu radionuclizi sau SPECT. Investigațiile suplimentare care pot fi necesare includ biochimie și hematologie de rutină cu măsurarea VSH și CRP (pentru screening pentru sepsis și boală inflamatorie), electroforeză proteică și urinară (pentru mielom) și antigen specific de prostată (pentru carcinomul de prostată).

management

Educația este importantă la pacienții cu dureri mecanice de spate. Ar trebui să sublinieze natura autolimitată a afecțiunii și faptul că exercițiul este util mai degrabă decât dăunător. Pot fi necesare analgezie regulată și/sau AINS pentru a îmbunătăți mobilitatea și pentru a facilita exercițiile fizice. Întoarcerea la muncă și activitatea normală ar trebui să aibă loc cât mai curând posibil. Repausul la pat nu este de ajutor și poate crește riscul de dizabilitate cronică. Trimiterea pentru fizioterapie sau manipulare ar trebui luată în considerare dacă revenirea la activitățile normale nu a fost atinsă în 6 săptămâni. Medicamentele antidepresive triciclice în doză mică pot ajuta durerea, somnul și starea de spirit.

Alte modalități de tratament care sunt utilizate ocazional includ injecția articulațiilor epidurale și fațetale, tracțiunea și suporturile lombare, deși există puține dovezi care să susțină utilizarea lor (Caseta 25.22). Boala malignă, osteoporoza, boala Paget și spondiloartropatiile necesită un tratament specific al afecțiunii de bază.

Intervenția chirurgicală este necesară la mai puțin de 1% dintre pacienții cu dureri de spate, dar poate fi necesară în stenoza coloanei vertebrale, în compresia măduvei spinării și la unii pacienți cu compresia rădăcinii nervoase.

EBM 25.22 Managementul durerii lombare

Asigurați pacienții (prognostic favorabil)

Sfatuieste pacientii sa ramana activi

Prescripți medicamente dacă este necesar (de preferință la intervale de timp fixe)

Paracetamol

AINS

Luați în considerare opioidele, relaxantele musculare

Descurajați odihna la pat

Luați în considerare manipularea coloanei vertebrale pentru ameliorarea durerii

Nu recomandați suporturi lombare, exerciții specifice spatelui, tracțiune, acupunctură, injecții epidurale sau fațetare.

Koes BW. BMJ 2006; 332:1430-1434.

Dureri musculo-scheletice regionale

Durerea musculo-scheletică regională este o plângere de prezentare frecventă, care apare de obicei ca rezultat al bolii degenerative legate de vârstă a tendoanelor și ligamentelor, OA și leziuni repetitive datorate suprasolicitarii.

Dureri de gât

Durerea de gât este un simptom comun care poate apărea în urma unei răni (de exemplu, lovitura de bici), după ce adormi într-o poziție incomodă, ca urmare a stresului sau în asociere cu OA a coloanei vertebrale. Cauzele sunt prezentate în Caseta 25.23. Majoritatea cazurilor se rezolvă spontan sau cu un curs scurt de AINS sau analgezice și un guler moale. Pacienții cu durere persistentă care urmează o distribuție a rădăcinii nervoase și cei cu semne și simptome neurologice trebuie investigați prin scanare RMN și, dacă este necesar, trimiși pentru o opinie neurochirurgicală.

Dureri de umăr

Durerea de umăr este o plângere frecventă la ambele sexe peste vârsta de 40 de ani și se datorează cel mai adesea bolii degenerative ale tendoanelor din manșeta rotatorilor (Caseta 25.24). Modelele de durere variate asociate cu leziuni comune sunt prezentate în Figura 25.11. Managementul este simptomatic, cu analgezice, AINS, injecții locale cu corticosteroizi și kinetoterapie care vizează restabilirea mișcării și funcției normale. Intervenția chirurgicală poate fi necesară la pacienții care au simptome debilitante în asociere cu rupturi ale manșetei rotatorilor. Capsulita adezivă (umăr înghețat) se prezintă cu durere în partea superioară a brațului, care poate progresa pe parcursul a 4-10 săptămâni înainte de a diminua într-un curs similar de timp. Restricția mișcării glenohumerale este caracteristică. În faza incipientă, există sensibilitate marcată a articulației anterioare/capsulare și durere de stres într-un model capsular; mai târziu există restricție nedureroasă, adesea a tuturor mișcărilor. Umărul înghețat este mai frecvent în diabetul zaharat, dar poate fi declanșat și de o ruptură a manșetei rotatorilor, traumatisme locale, infarct miocardic sau hemiplegie. Tratamentul în stadiu incipient este cu analgezie, injecție intra și extracapsulară de steroizi și exerciții regulate „pendul” ale brațului pentru a preveni strângerea excesivă a capsulei.

Exercițiile de mobilizare și întărire sunt singurul tratament în etapa nedureroasă „înghețată". Naturalul

Leziune a manșetei rotatorilor

• Durerea reprodusă prin mișcare activă rezistentă: Abducție: supraspinat

Rotație externă: infraspinatus, redon minor Rotație internă: subscapular

Bursita subacromiala

• Durere la abducția completă, dar nicio durere la abducția activă rezistentă

25.23 Cauzele durerii de gât

Tendinita bicipitală (capul lung).

Tender peste șanțul bicipital

Durere reprodusă prin supinația activă rezistentă a încheieturii mâinii sau flexia cotului

Dureri de cot

Cele mai frecvente cauze sunt leziunile de deformare repetitivă care afectează epicondilul lateral (cotul de tenis) și epicondilul medial (cotul jucătorului de golf) (caseta 25.25). Managementul se face prin repaus, analgezice și AINS topic sau sistemic. Simptomele pot răspunde, de asemenea, la aplicarea locală de plasturi de gliceril trinitrat. În cazurile rezistente pot fi necesare injecții locale cu corticosteroizi. Bursita olcranon poate urma, de asemenea, traume locale repetitive, dar alte cauze includ infecții, gută și RA.

Dureri de mână și încheietură

Durerea de la articulațiile mâinii sau încheieturii mâinii este bine localizată pe articulația afectată, cu excepția durerii de la prima articulație metacarpiană, vizată în mod obișnuit de OA; deși maximă la baza degetului mare, durerea iradiază adesea în jos degetul mare și spre partea radială a încheieturii mâinii. Cauzele non-articulare ale durerii de mână includ:

Tenosinovita: flexor sau extensor (durere și tumefiere, cu sau fără crepitus fin pe aspect volar sau extensor). Tenosinovita De Quervain implică tecile de tendon ale abductorului lung și extensorului scurt și produce durere maximă pe aspectul radial al antebrațului distal

și al încheieturii mâinii. Apare de obicei ca rezultat al unei leziuni de tulpină repetitivă. Există sensibilitate (cu sau fără căldură, umflare liniară și crepitus fin) peste radiusul distal și durere marcată la deviația ulnară forțată a încheieturii mâinii cu degetul mare ținut peste palma pacientului (semnul Finkelstein).

fenomenul lui Raynaud (p. 602).

radiculopatie C8/T1.

Distrofia simpatică reflexă (p. 1130).

Dureri de șold

Durerea de la articulația șoldului este de obicei maximă profundă în zona inghinală anterioară, cu radiații variabile către fese, coapsă anterolaterală, genunchi sau tibie (Fig. 25.12). Bursita trohanterică este o cauză frecventă (caseta 25.26), care afectează în mod obișnuit femeile obeze și care apare izolat sau secundar unui mers anormal, cum ar fi în OA de șold sau genunchi. Durerea în regiunea șoldului poate fi transmisă și din spate. Prinderea rădăcinii poate provoca dureri în partea laterală a coapsei (T12-L1) sau în regiunea inghinală și coapsa laterală (L2-4), dar este agravată prin tuse și încordare mai mult decât prin mișcare și este adesea însoțită de tulburări senzoriale. Alte cauze mai puțin frecvente includ psoas

Fig. 25.12 Tipare de durere în boala de șold și bursita trohanterică.

Umbrirea întunecată indică locuri cu durere maximă.

abces, hemoragie retroperitoneală sau inflamație pelviană, care poate provoca dureri inghinale și laterale ale coapsei care sunt agravate de flexia rezistenței șoldului.

Dureri de genunchi

Cea mai frecventă cauză a durerii de genunchi este OA, ale cărei caracteristici sunt descrise la pagina 1082. Durerea care este asociată cu blocarea genunchiului (incapacitatea dureroasă bruscă de a se extinde complet) se datorează de obicei unei rupturi meniscale sau osteocondritei disecante. Durere referită de la șold

poate prezenta la nivelul genunchiului și este reprodusă prin mișcarea șoldului, nu a genunchiului. Durerea din leziunile periarticulare este bine localizată pe structura implicată (Caseta 25.27). Durerea anterioară a genunchiului se poate datora bursitei care apare ca urmare a îngenunchirilor profesionale repetitive, precum și infecției și gutei. Durerea anterioară a genunchiului, agravată de sport, poate apărea la adolescente, dar este de obicei autolimitată. Rareori, durerea anterioară a genunchiului poate fi rezultatul condromalaciei rotule, în care apar modificări degenerative ale cartilajului articular.

Dureri de glezne și picioare

Durerea de la articulația mortare a gleznei (articulația tibiofibular-talară) este resimțită între maleole și este mai gravă la suportarea greutății. Durerea de la articulația subtalară este, de asemenea, mai gravă la suportarea greutății pe suprafețe neuniforme. Articulația mortare este de obicei afectată de OA, în timp ce RA tinde să afecteze articulația subtalar. Durerea sub călcâi poate apărea din fasciita plantară sau bursita subcalcaneană. Durerea care afectează partea din spate a călcâiului poate fi cauzată de tendinita sau bursita lui Ahile. Pacientii cu spondiloartrita seronegativa pot dezvolta entesopatie care afecteaza aceasta regiune, rezultand fasciita plantara, care se prezinta cu durere si sensibilitate sub calcai, sau ca entezita lui Ahile, care se prezinta cu durere la inserarea tendonului in calcaneus. Articulațiile MTP ale picioarelor sunt de obicei implicate în PR. Prezentarea este cu durere la mers sub capetele metatarsiene, adesea descrisă ca „mers pe bile”. Pacienții cu inflamație activă a articulațiilor MTP au dureri atunci când piciorul din față este strâns (p. 1059). Implicarea primei articulații MTP este frecventă în OA și este asociată cu o deformare în valgus (hallux valgus). Această articulație este, de asemenea, o țintă clasică în guta acută. Piciorul cu gheare (pes cavus) poate fi asociat cu durerea anterioară a piciorului și se caracterizează printr-un arc înalt și gheare ale degetelor de la picioare. Poate fi un fenomen izolat sau secundar unor tulburări neurologice precum ataxia lui Friedreich (p. 1199) sau spina bifida (p. 1222). Managementul trebuie să urmeze principiile generale prezentate la pagina 1077. Bursita și entezitele rezistente la măsurile standard pot răspunde la injecțiile locale cu steroizi. Neuromul Morton este denumirea dată unei neuropatii prin captare a nervilor interdigitali ai picioarelor, care se prezintă cu durere fulgerătoare care este de obicei localizată între capul metatarsian al treilea și al patrulea. Femeile sunt cel mai frecvent afectate. Se pot detecta pierderea senzorială locală și o umflătură sensibilă palpabilă între capetele metatarsiene. Ajustarea încălțămintei, cu sau fără o injecție locală de corticosteroizi, ajută adesea, dar poate fi necesară o decompresie chirurgicală dacă simptomele persistă.

Dureri musculare și slăbiciune

Durerea și slăbiciunea musculară pot apărea dintr-o varietate de cauze. Este important să se facă distincția între un sentiment subiectiv de slăbiciune generalizată sau oboseală și o slăbiciune obiectivă cu pierderea puterii și funcției musculare. Prima este o manifestare nespecifică a multor boli, inclusiv depresia, în timp ce cea din urmă este adesea un semn al bolii musculare primare.

Evaluare clinică

Slăbiciunea mușchilor proximali sugerează prezența unei miopatii sau miozite, care de obicei provoacă dificultăți de a sta din poziție așezată, de ghemuit și de ridicare deasupra capului. Cauzele sunt prezentate în Caseta 25.28. Înrăutățirea simptomelor la efort și crampele post efort sugerează o miopatie metabolică, cum ar fi boala de stocare a glicogenului (p. 450). Un istoric familial puternic și un debut în copilărie sau la vârsta adultă timpurie sugerează distrofie musculară (p. 1228). Excesul de alcool poate provoca o miozită

inflamatorie și atrofie a fibrelor musculare de tip 2. Miopatia proximală poate fi o complicație a terapiei cu corticosteroizi și a osteomalaciei. Miopatia și miozita pot apărea, de asemenea, în asociere cu utilizarea de statine și infecții virale, inclusiv infecția cu HIV, atunci când acestea se pot datora HIV în sine sau tratamentului cu zidovudină. Examenul clinic ar trebui să documenteze prezența, modelul și severitatea slăbiciunii musculare, iar aceasta din urmă ar trebui evaluată utilizând scala Medical Research Council (MRC), în care puterea musculară este clasificată pe o scară de șase puncte, de la lipsa de putere (0) la puterea maximă (5).

Investigatii

Investigațiile ar trebui să includă biochimie și hematologie de rutină, VSH și măsurarea CRP și CK. Nivelurile serice de vitamina D 25(OH) și PTH ar trebui verificate în cazul suspiciunii de osteomalacie. Nivelurile crescute de CK sugerează o patologie musculară, dar nu stabilește cauza. ESR și CRP pot fi crescute în miozita inflamatorie. Biopsia musculară și electromiografia (EMG) sunt de obicei necesare pentru a stabili diagnosticul, dar RMN poate fi utilizat pentru a identifica zonele focale ale anomaliilor musculare și pentru a crește randamentul diagnosticului din biopsiile musculare.

management

Managementul este determinat de cauză, dar toți pacienții cu boli musculare pot beneficia de fizioterapie și exerciții gradate pentru a maximiza funcția musculară.

25.28 Cauze ale durerii sau slăbiciunii musculare proximale

Inflamator

PRINCIPII DE MANAGEMENT AL TULBURĂRILOR MUSCULO-SCHELETICE

Deși managementul bolilor musculo-scheletice depinde de diagnosticul de bază, anumite aspecte ale managementului sunt comune pentru multe tulburări. Obiectivele generale ale managementului sunt:

educa pacientul

controlează durerea

functia de optimizare

modifica procesul bolii acolo unde acest lucru este posibil

identificarea și tratarea comorbidității asociate.

Aceste obiective sunt interconectate, iar succesul într-un domeniu îi aduce adesea beneficii altora. Managementul de succes necesită o evaluare atentă a persoanei în ansamblu, precum și a sistemului său musculo-scheletic. Planul de management trebuie să fie individualizat și centrat pe pacient, ar trebui să implice toți membrii necesari ai echipei multidisciplinare și ar trebui să fie agreat și înțeles atât de pacient, cât și de practicienii implicaţi. De asemenea, trebuie să ia în considerare:

cerințele de activitate zilnică ale persoanei și aspirațiile de muncă și recreative

factori de risc și asocieri ale stării musculo-scheletale (obezitate, slăbiciune musculară, somn nerestaurator)

percepţiile persoanei și cunoașterea stării

medicamentele și strategiile de coping deja încercate de pacient

boala comorbidă și terapia acesteia

disponibilitatea, costurile și logistica intervențiilor adecvate bazate pe dovezi.

25.29 Intervenții de bază pentru pacienții cu boli reumatismale

Miez

Intervențiile simple și sigure ar trebui încercate mai întâi. Simptomele și semnele se vor schimba cu timpul, așa că planul necesită revizuire și reajustare regulată. Un management eficient poate necesita expertiza unei varietăți de profesioniști din domeniul sănătății, cu o abordare coordonată de echipă multidisciplinară.

Intervențiile de bază care ar trebui luate în considerare pentru toți cei cu o afecțiune musculo-scheletică dureroasă sunt enumerate în Caseta 25.29. Există și alte opțiuni non-farmacologice și medicamentoase, alegerea depinzând în mare măsură de natura și severitatea diagnosticului.

Intervenții în educație și stil de viață

Educaţie

Pacienții trebuie să fie întotdeauna informaţi despre natura stării lor și despre investigarea, tratamentul și prognosticul acesteia, deoarece educația poate îmbunătăți rezultatul. Informația și contactul cu terapeutul pot reduce durerea și dizabilitățile, pot îmbunătăți autoeficacitatea și pot reduce costurile de îngrijire a sănătății pentru multe afecțiuni musculo-scheletice, inclusiv OA și RA. Mecanismele sunt neclare, dar parţial pot rezulta dintr-o aderență îmbunătățită. Beneficiile sunt modeste, dar potențial de lungă durată, sigure şi rentabile (caseta 25.30). Educația poate fi oferită prin discuții unu-la-unu, literatură scrisă, cursuri de educație de grup conduse de pacienți și programe interactive de

calculator. Includerea partenerului sau îngrijitorului pacientului este adesea adecvată; acest lucru este esențial pentru afecțiunile copilăriei, dar ajută și în multe afecțiuni cronice ale adulților, cum ar fi RA sau fibromialgia.

Exercita

Trebuie prescrise două tipuri de exerciții (caseta 25.30):

Antrenamentul aerobic de fitness poate produce o reducere pe termen lung a durerii și a dizabilității. Îmbunătățește starea de bine, încurajează somnul reparator și beneficiază de comorbidități comune precum obezitatea, diabetul, insuficiența cardiacă cronică și hipertensiunea arterială.

Exercițiul de întărire locală pentru mușchii care acționează peste articulațiile compromise, de asemenea, reduce durerea și dizabilitatea, cu îmbunătățiri ale forței musculare reduse, propriocepției, coordonării și

edm 25.30 Educație și exercițiu în managementul artritei

„Atât educația pacientului, cât și regimurile de exerciții fizice au o influență modestă, dar importantă din punct de vedere clinic asupra bunăstării pacienților”.

„Atât mersul pe jos aerob, cât și exercițiile de întărire a cvadricepsului la domiciliu reduc durerea și dizabilitățile cauzate de osteoartrita genunchiului.

Devos-Combey L, și colab. J Rheumatol 2006; 33:744-756.

Roddy E, și colab. Ann Rheum Dis 2005; 64:544-548.

echilibru care se asociază cu artrita cronică. „Adesea cantități mici” de exerciții de întărire sunt mai bune decât sesiunile prelungite efectuate rar.

Protecția articulațiilor

Încărcarea excesivă la impact și utilizarea repetitivă adversă a unei articulații compromise sau a țesutului periarticular pot fi adesea reduse: de exemplu, întreruperea sporturilor de contact sau modificarea utilizării mașinilor sau instrumentelor la locul de muncă. Simplu „ritm” al activităților - împărțirea sarcinilor fizice oneroase în segmente mai scurte, cu pauze scurte între ele - este utilă. Folosirea de încălțăminte cu absorbție a șocurilor cu tălpi groase și moi poate reduce încărcarea la impact prin picioare, genunchi, șolduri și spate și poate îmbunătăți simptomele la aceste locuri. Un baston de mers ținut pe partea controlaterală ia greutatea de pe un șold, genunchi sau picior dureros.

Pierdere în greutate

Obezitatea agravează durerea în majoritatea zonelor corpului prin efort mecanic crescut și este un factor de risc pentru progresia mai rapidă a leziunilor articulare la pacienții cu artrită. Acest lucru ar trebui explicat pacienților obezi și strategii oferite pentru a pierde și apoi a menține o greutate adecvată (p. 117).

Tratamentul farmacologic

Analgezice

Paracetamolul (1 g de până la 4 ori pe zi) este analgezicul oral de primă alegere și, dacă are succes, analgezicul oral preferat pe termen lung. Inhibă sinteza de prostaglandine în creier, dar are un efect mai mic asupra producției periferice de prostaglandine. Este în general bine tolerat și are puține efecte adverse și interacțiuni medicamentoase. Există un posibil risc crescut atât de evenimente gastrointestinale, cât și de boli cardiovasculare cu utilizarea cronică, dar nu este sigur dacă acest lucru se datorează bolii de bază sau medicamentului în sine. Dacă paracetamolul nu reușește să obțină un răspuns adecvat, acesta poate fi utilizat în combinație cu opioide precum codeina și dihidrocodeina în preparate analgezice compuse precum co-codamol (codeină și paracetamol) sau co-dydramol (dihidrocodeină și paracetamol). Deși acestea sunt mai eficiente decât paracetamolul, efectele secundare includ constipație, dureri de cap și confuzie, în special la vârstnici. Analgezicele cu acțiune centrală tramadolul și meptazinolul pot fi utile pentru controlul temporar al durerii severe care nu răspunde la alte măsuri. Ambele pot provoca greață, tulburări intestinale, amețeli și somnolență și simptome de sevraj după utilizarea cronică. Analgezicul nefopam non-opioid (30-90 mg de 3 ori pe zi) poate ajuta la durerea moderată, deși efectele secundare (greață, anxietate, gură uscată) limitează adesea utilizarea acestuia. Pacienții cu durere severă sau intratabilă pot avea nevoie de analgezice opioide mai puternice, cum ar fi oxicodonul și morfina.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

Acestea sunt printre cele mai prescrise medicamente, dar utilizarea lor a scăzut în ultimii ani din cauza preocupărilor legate de riscul crescut de boli cardiovasculare. AINS orale sunt deosebit de utile în gestionarea durerii care are o componentă inflamatorie, iar un AINS cu acțiune prelungită administrat seara poate ajuta la reducerea rigidității dimineții devreme. Există o variabilitate marcată în toleranța și răspunsul individual; pacienții care nu răspund la un AINS pot obține totuși ușurare de la altul. Mecanismul de acțiune a AINS este prin inhibarea prostaglandinei H sintetazei și a enzimelor ciclo-oxigenazei (COX). Acidul arahidonic, derivat din fosfolipidele membranare, este metabolizat pentru a produce prostaglandine și leucotriene prin căile COX și, respectiv, 5-lipoxigenazei (Fig. 25.13). Există două izoforme ale COX, codificate de gene diferite. COX-1 este exprimată constitutiv și îndeplinește o funcție de „menaj" în mucoasa gastrică, trombocite și rinichi. Enzima COX-2 este indusă în mare măsură la locurile de inflamație, producând prostaglandine care provoacă durere și inflamație locală, dar COX-2 este, de asemenea, reglată în sus în SNC, unde joacă un rol în medierea centrală a durerii și a febrei. AINS tradiționale, cum ar fi ibuprofenul, diclofenacul și naproxenul, inhibă ambele enzime COX, în timp ce AINS mai noi,

cum ar fi celecoxib și etoricoxib, inhibă selectiv COX-2. În timp ce AINS au activitate antiinflamatoare, nu se crede că au un efect de modificare a bolii nici în OA, nici în bolile reumatice inflamatorii.

Fosfolipide membranare

Fosfolipaza A2

Funcția renală

AINS neselective pot deteriora bariera mucoasei gastrice și duodenale și sunt asociate cu un risc crescut de ulcerație, sângerare și perforare a tractului gastro-intestinal superior. Riscul crescut ajustat (rația de șanse) de sângerare sau perforație de la toate AINS este de 4-5, deși există diferențe între AINS (caseta 25.31). Dispepsia este un ghid slab pentru prezența ulcerației și sângerării asociate cu AINS, iar principalii factori de risc sunt prezentați în Caseta 25.32. Prescrierea concomitentă de omeprazol (20 mg pe zi) sau misoprostol (200 pg de două ori sau de 3 ori pe zi) reduce, dar nu elimină ulcerațiile și sângerările induse de AINS, dar antagoniștii H2 în doze standard sunt ineficienți. Celecoxib și etoricoxib sunt mult mai puțin probabil ca AINS selectivi pentru COX-2 să provoace toxicitate gastrointestinală, dar beneficiul este atenuat la pacienții cu doze mici de aspirină. În Marea Britanie, ghidurile Institutului Național pentru Sănătate și Excelență Clinică (NICE) recomandă ca un inhibitor al pompei de protoni (PPI) să fie prescris concomitent

Vârsta > 60 de ani*

Antecedente de ulcer peptic*

Antecedente de evenimente adverse cu AINS

Utilizarea concomitentă de corticosteroizi

AINS cu doze mari sau multiple

AINS cu risc ridicat (vezi Caseta 25.31)

*Cei mai importanți factori de risc.

simptome

Evitați AINS la pacienții tratați cu warfarină

Lăsați 2-3 săptămâni pentru a evalua eficacitatea. Dacă răspunsul este inadecvat, luați în considerare încercarea unui alt AINS

Nu prescrie niciodată mai mult de un AINS la un moment dat

Se prescrie concomitent inhibitor de pompă de protoni la pacienții cu factori de risc pentru reacții adverse gastrointestinale (vezi Caseta 25.32)

Complicații gastrointestinale: vârsta este un factor de risc puternic pentru sângerare și perforație și ulcerație peptică. Pacienții vârstnici sunt mai susceptibili de a muri dacă suferă de sângerare sau perforație asociată cu AINS.

Boli cardiovasculare: utilizați AINS cu prudență la pacienții cu boli cardiovasculare. Terapia cu AINS poate exacerba hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă.

Boală renală: utilizarea AINS poate provoca insuficiență renală.

cu toate AINS, inclusiv AINS selective pentru COX-2, chiar dacă riscul de evenimente gastrointestinale cu acestea este scăzut. Deoarece terapia cronică cu IPP este asociată cu un risc crescut de fractură de șold, meritele administrării terapiei cu IPP cu un medicament selectiv COX-2 trebuie cântărite cu atenție.

Alte efecte secundare ale AINS includ retenția de lichide și insuficiența renală din cauza inhibării producției de prostaglandine renale, dispepsie non-ulceroasă, dureri abdominale și alterarea obiceiului intestinal și erupții cutanate. Nefrita interstițială, astmul și anafilaxia pot apărea, dar sunt rare. Recomandările pentru prescrierea AINS sunt rezumate în Caseta 25.33. Datorită riscului de reacții adverse, AINS trebuie utilizate cu mare grijă la vârstnici (caseta 25.34).

Agenți topici

Cremele și gelurile topice cu AINS și crema cu capsaicina (extract de ardei iute; 0,025%) pot ajuta în tratamentul OA și leziunile periarticulare superficiale care afectează mâinile, coatele și genunchii. Ele pot fi utilizate ca monoterapie sau ca adjuvant la analgezice orale. AINS topici pot pătrunde în țesuturile superficiale și chiar pot ajunge la capsula articulară, deși nivelurile intrasinoviale reflectă în principal administrarea de medicamente prin sânge. Capsaicina se leagă selectiv de potențialul de receptor tranzitoriu de proteine vaniloid de tip 1 (TRPV1), care este un canal de calciu activat la căldură de pe suprafața nociceptorului periferic de tip C.

fibre. Aplicarea inițială provoacă o senzație de arsură, dar utilizarea continuă epuizează substanța presinaptică P, cu reducerea ulterioară a durerii care este optimă după 1-2 săptămâni.

Intervenții non-farmacologice

Terapie fizică și ocupațională

Căldura locală, pachetele de gheață, băile de ceară și alte aplicații externe locale pot induce relaxarea musculară și ameliorarea temporară a simptomelor într-o serie de boli reumatice.

Hidroterapia induce relaxarea musculară și facilitează mișcarea îmbunătățită într-un mediu cald, care ameliorează durerea, fără constrângerile gravitației și a sarcinii normale. Diverse tehnici de manipulare pot ajuta, de asemenea, la îmbunătățirea mișcării restricționate. Combinația acestora cu educația și contactul cu terapeutul le sporește beneficiile.

Atelele pot oferi odihnă temporară și sprijin pentru articulațiile dureroase și țesuturile periarticulare și pot preveni posturile involuntare dăunătoare în timpul somnului. Odihna prelungită, totuși, trebuie evitată.

Ortezele sunt aparate mai permanente folosite pentru a reduce instabilitatea și mișcarea anormală excesivă. Acestea includ atele de lucru pentru încheietura mâinii, orteze pentru genunchi și fier și curele în T pentru a controla instabilitatea gleznei. Ortezele sunt potrivite în special pentru pacienții cu dizabilități severe la care o opțiune chirurgicală este inadecvată și adesea trebuie să fie personalizate pentru individ.

Ajutoarele și aparatele pot oferi pacienților demnitate și independență în ceea ce privește activitățile din viața de zi cu zi. Exemplele obișnuite sunt un scaun de toaletă ridicat, înălțimea scaunului ridicată, mânerele extinse la robinete, un duș în loc de baie, tacâmurile cu mâner gros și „mâinile” extinse pentru a trage colanții și șosetele. Evaluarea completă și sfatul unui terapeut ocupațional maximizează beneficiile acestora.

Chirurgie

O varietate de intervenții chirurgicale pot ameliora durerea și pot conserva sau restabili funcția la pacienții cu boli osoase, articulare și periarticulare (Caseta 25.35). Eliberarea țesuturilor moi și tenosinovectomia pot reduce simptomele inflamatorii, pot îmbunătăți funcția și pot preveni sau întârzia deteriorarea tendonului pentru perioade variabile, uneori pe termen nelimitat. Sinovectomia articulațiilor nu previne progresia bolii, dar poate fi indicată pentru ameliorarea durerii atunci când medicamentele, kinetoterapie și injecțiile intraarticulare au oferit o ameliorare insuficientă. Principalele abordări ale articulațiilor afectate sunt osteotomia (tăierea osului pentru a modifica mecanica articulației și transmiterea sarcinii), artroplastia de excizie (înlăturarea unei părți sau a întregii articulații), înlocuirea articulației (inserarea protezei în locul articulației excizate) și artrodeza (fuziunea articulară). Fixarea chirurgicală a fracturilor este frecvent necesară la pacienții cu osteoporoză și alte boli osoase.

Principalele scopuri ale intervenției chirurgicale sunt ameliorarea durerii și îmbunătățirea funcției și a calității vieții. Pentru ca intervenția chirurgicală să aibă succes, obiectivele și consecințele fiecărei operații ar trebui considerate ca parte a unui program integrat de management și reabilitare, de către echipe multidisciplinare de chirurgi, profesioniști din domeniul sănătății și medici, și explicate cu atenție

25.35 Proceduri chirurgicale în reumatologie și boli osoase

pacient. Evaluarea motivației, a sprijinului social și a mediului nu este mai puțin importantă decât luarea în considerare atentă a stării generale a stării de sănătate a pacienților, a riscurilor acestora pentru intervenții chirurgicale majore, a extinderii bolii la alte articulații și a capacității lor de a se mobiliza după intervenția chirurgicală. Pentru unele persoane grav compromise, ameliorarea durerii și independența funcțională sunt mai bine deservite prin furnizarea unui scaun cu rotile adecvat, ajustări la domiciliu și servicii sociale decât printr-o intervenție chirurgicală care are succes tehnic, dar în urma căreia pacientul nu se poate mobiliza.

Auto-ajutorare și strategii de coping

Acestea ajută pacienții să facă față mai bine și să se adapteze la durerea cronică și dizabilitățile. Ele pot fi utile la orice

Yoga și tehnici de relaxare pentru a reduce stresul

Evitarea situatiilor negative sau a activitatilor care produc stres si cresterea activitatilor placute care dau satisfactie

Informații și discuții pentru a modifica convingerile despre și

perspective asupra bolii

Reducerea sau evitarea comportamentului dureros dezadaptativ și catastrofant

Tehnici de imagini și distragere a atenției pentru durere

Extinderea contactului social și o mai bună utilizare a serviciilor sociale

stadiu, dar sunt mai ales așa pentru pacienții cu probleme incurabile, care au încercat toate opțiunile de tratament disponibile. Scopul este de a crește autogestionarea prin autoevaluare și rezolvarea problemelor, astfel încât pacienții să poată recunoaște aspecte negative, dar potențial remediabile ale stării lor de spirit (stres, frustrare, furie sau stima de sine scăzută) și situația lor (fizică, socială, financiară). Acestea pot fi apoi abordate prin schimbări de atitudine și comportament, așa cum se arată în Caseta 25.36.

Implicarea soțului sau partenerului în stabilirea scopurilor reciproce poate îmbunătăți adaptarea parteneriatului. Asemenea abordări sunt adesea un element al orelor de educație în grup și al clinicilor de durere, dar pot necesita o contribuție psihologică clinică mai formală.

ARTROZĂ

Osteoartrita (OA) este de departe cea mai comună formă de artrită. Este puternic asociată cu îmbătrânirea și este o cauză majoră a durerii și a dizabilității la persoanele în vârstă. Osteoartrita se caracterizează prin pierderea focală a cartilajului articular, osteoscleroză

subcondrală, formarea de osteofit la marginea articulației și remodelarea conturului articulației cu mărirea articulațiilor afectate. Inflamația poate apărea, dar nu este o caracteristică proeminentă. Implicarea articulațiilor în OA urmează o distribuție caracteristică, vizând în principal șoldurile, genunchii, articulațiile PIP și DIP ale mâinilor, gâtului și coloanei lombare (vezi Fig. 25.9). Prevalența OA crește progresiv cu vârsta și s-a estimat că 45% dintre toți oamenii dezvoltă OA la genunchi și 25% OA la șold la un moment dat în timpul vieții. Deși unii dintre acești pacienți sunt asimptomatici, riscul pe parcursul vieții de a avea o proteză totală de șold sau genunchi pentru OA la o persoană în vârstă de 50 de ani este de aproximativ 11% la femei și 8% la bărbați. Simptomele atribuibile OA sunt mai răspândite la femei, cu excepția șoldului, unde bărbații sunt la fel de afectați.

Fiziopatologia

OA este o tulburare complexă cu componente atât genetice, cât și de mediu (Fig. 25.14). Încărcarea adversă repetitivă a articulațiilor în timpul ocupației sau sporturilor de competiție este, de asemenea, un factor predispozant important la fermieri (OA la șold), la mineri (OA la genunchi) și la sportivii de elită sau profesioniști (OA la genunchi). Pentru majoritatea oamenilor, totuși, participarea la sporturi recreative nu pare să crească riscul de OA, cu excepția cazului în care a existat o traumă articulară semnificativă. Anomaliile congenitale ale articulației, cum ar fi alunecarea epifizei femurale, sunt, de asemenea, asociate cu un risc ridicat de OA, probabil din cauza distribuției anormale a sarcinii.

Fig. 25.14 Factori de risc pentru dezvoltarea osteoartritei.

în articulație și se crede că aceasta este, de asemenea, explicația pentru riscul crescut de OA în boala Paget a osului. Obezitatea este un alt factor de risc puternic. Deși este probabil ca acest lucru să se datoreze în parte încărcării mecanice crescute a articulațiilor, s-a speculat că citokinele eliberate din țesutul adipos pot juca, de asemenea, un rol. Incidența crescută a OA la femei a condus la speculații că hormonii sexuali pot juca un rol cauzal. Deși nu există dovezi care să sugereze că nivelurile circulante ale hormonilor sexuali sau istoricul reproductiv predispun la OA, unele studii au arătat o prevalență mai scăzută a OA la femeile care utilizează terapia de substituție hormonală (HRT), în comparație cu non-utilizatoare. Factorii genetici joacă un rol cheie în patogeneza OA, iar studiile bazate pe familie au estimat că ereditabilitatea OA variază între aproximativ 43% la genunchi și între 60% și 65% la șold și, respectiv, mână. Studii recente de asociere la nivelul genomului au identificat mai mulți loci care predispun la OA, dar mulți alții rămân de descoperit.

Alterările majore ale structurii cartilajului sunt caracteristice OA. Condrocitele se divid pentru a produce cuiburi de celule active metabolic (Fig. 25.15A). Inițial, componentele matricei sunt produse cu o rată crescută, dar în același timp are loc o degradare crescută a componentelor structurale majore ale cartilajului, inclusiv agrecanul și colagenul de tip II (vezi Fig. 25.4, p. 1063). În cele din urmă, concentrația de agrecan în matrice scade și face

cartilajul vulnerabil la leziuni portante. Apoi are loc fisurarea suprafeței cartilajului („fibrilație”), ceea ce duce la dezvoltarea de despicaturi verticale profunde (Fig. 25.15B), moartea condrocitelor localizată și scăderea grosimii cartilajului; aceasta este mai degrabă focală decât generalizată în natură și afectează în principal partea maximă portantă a articulației, deși, în cele din urmă, părți mari ale suprafeței cartilajului pot fi deteriorate. Cristalele de pirofosfat de calciu și fosfat de calciu bazic se depun adesea în cartilajul anormal.

De asemenea, osul subcondral este anormal, cu osteoscleroză și formare de chisturi subcondrale (Fig. 25.15C).

25

[B

Durere

25.37 Simptome și semne ale osteoartritei

Fig. 25.15 Modificări patologice în osteoartrita. A] Cuibări anormale de condrocite proliferante (săgeți) intercalate cu matrice lipsită de condrocite normale. B] Fibrilația cartilajului în OA. C] Radiografia articulației genunchiului afectată de OA, care arată osteofite la marginea articulației (săgeți albe), scleroză subcondrală (săgeți negre) și chist subcondral (săgeată deschisă).

Debut insidios peste luni sau ani

Variabil sau intermitent în timp („zile bune, zile proaste”)

Legat în principal de mișcare și suportarea greutăților, ameliorată de odihnă

Doar rigiditate scurtă (< 15 minute) dimineață și „gelificare” scurtă (< 5 minute) după odihnă

De obicei, doar una sau câteva articulații dureroase

Semne clinice

Mișcare restricționată din cauza îngroșării capsulare sau blocării de către osteofit

Crepitus grosier palpabil, uneori audibil, datorat suprafetelor articulare aspre

Umflare osoasa in jurul marginilor articulatiilor

Deformare, de obicei fără instabilitate

Sensibilitate articulară sau periarticulară

Slăbiciune musculară și pierdere

Sinovita ușoară sau absentă

Fibrocartilajul este produs la marginea articulației, care suferă osificare endocondrală pentru a forma osteofite. Remodelarea osoasă și subțierea cartilajului modifică încet forma articulației OA, mărind suprafața acesteia. Pacienții cu OA au, de asemenea, valori ale DMO mai mari la locurile îndepărtate de articulație, iar acest lucru este legat în special de formarea osteofitelor. Motivul pentru aceasta nu este complet înțeles, dar poate reflecta faptul că căile de semnalizare comune sunt implicate în reglarea metabolismului osos și cartilajului.

Sinovia suferă grade variabile de hiperplazie, iar uneori pot fi observate modificări inflamatorii, deși într-o măsură mult mai mică decât în PR și alte artropatii inflamatorii. Corpii osteocondrali apar de obicei în sinoviale, reflectând metaplazia condroidă sau captarea secundară și creșterea fragmentelor de cartilaj deteriorate. Capsula exterioară se îngroașă și se contractă, de obicei, păstrând stabilitatea articulației remodelante. Mușchii din jurul articulațiilor afectate prezintă de obicei dovezi de pierdere și atrofie nespecifică a fibrelor de tip II.

Caracteristici clinice

Principalele simptome de prezentare sunt durerea și restricția funcțională la un pacient peste 45 de ani, dar mai des peste 60 de ani. Cauzele durerii în OA nu sunt complet înțelese, dar pot fi legate de creșterea presiunii în osul subcondral (care provoacă în principal dureri nocturne), microfracturi trabeculare, distensie capsulară și sinovita de grad scăzut sau pot rezulta din bursită și entesopatie secundară modificării mecanicii articulare. Durerea tipică OA are caracteristicile enumerate în Caseta 25.37. Pentru mulți oameni, restricția funcțională a mâinilor, genunchilor sau șoldurilor este o problemă egală, dacă nu mai mare, decât durerea. Constatările clinice variază în funcție de severitate, dar sunt în principal cele ale leziunilor articulare.

Corelația dintre prezența modificărilor structurale, durere și dizabilitate variază semnificativ în funcție de locație. Este mai puternică la șold decât la genunchi și săracă la majoritatea articulațiilor mici. Factorii de risc pentru durere și dizabilitate pot diferi de cei pentru schimbarea structurală. La genunchi, de exemplu, forța musculară redusă a cvadricepsului și factorii psihosociali adversi (anxietate, depresie) se corelează mai puternic cu durerea și dizabilitatea decât cu gradul de modificare radiografică.

Dovezile radiologice ale OA sunt foarte frecvente la persoanele de vârstă mijlocie și în vârstă, iar boala poate coexista cu alte afecțiuni, așa că este important să ne amintim că durerea la un pacient cu OA se poate datora unei alte cauze. OA generalizată, OA genunchi, OA șold și OA coloanei vertebrale (spondiloza) vor fi luate în considerare individual.

OA nodal generalizat

Caracteristicile acestei forme comune de OA sunt prezentate în Caseta 25.38. Unii pacienți sunt asimptomatici, în timp ce alții dezvoltă durere, rigiditate și umflare a uneia sau mai

multor articulații PIP ale mâinilor începând cu vârsta de aproximativ 40 de ani. Treptat, acestea dezvoltă umflături posterolaterale pe fiecare parte a tendonului extensor care se măresc încet și se întăresc pentru a deveni noduri Heberden (DIP) și Bouchard (PIP) (Fig. 25.16). De obicei, fiecare articulație trece printr-o fază de simptome episodice (1-5 ani) în timp ce nodul evoluează și se dezvoltă OA. Odată ce OA este pe deplin stabilită, simptomele pot scădea și funcția mâinii rămâne adesea bună. Articulațiile afectate sunt mărite ca urmare a formării osteofitelor și

25.38 Caracteristicile osteoartritei ganglionare generalizate

Articulația interfalangiană poliarticulară a degetului OA

Nodurile lui Heberden (± Bouchard).

Preponderență feminină marcată

Debut maxim la vârsta mijlocie

Rezultat funcțional bun pentru mâini

Predispoziție la OA la alte articulații, în special la genunchi

Predispoziție genetică puternică

prezintă adesea deviație laterală caracteristică, reflectând pierderea asimetrică a cartilajului focal de OA (Fig. 25.17). Implicarea primei articulații carpometacarpiane (CMC) este, de asemenea, frecventă, ceea ce duce la durere la încercarea de a deschide sticlele și borcanele și afectarea funcțională. Din punct de vedere clinic, poate fi detectată prin prezența crepitului la mișcarea articulației și prin pătrarea bazei degetului mare.

OA ganglionară generalizată are o componentă genetică foarte puternică: fiica unei mame afectate are 1 din 3 șanse de a dezvolta ea însăși OA ganglionară. Persoanele cu OA ganglionară prezintă un risc crescut de OA la alte locuri, în special la genunchi.

OA genunchi

OA vizează în principal compartimentele patello-femural și tibio-femural medial la acest loc, dar în cele din urmă se răspândește pentru a afecta întreaga articulație (Fig. 25.18). Poate fi izolat sau poate apărea ca parte a OA ganglionară generalizată. Majoritatea pacienților, în special femeile, au implicare bilaterală și simetrică. La bărbați, trauma este un factor de risc mai important și poate duce la OA unilaterală.

Durerea este de obicei localizată pe partea anterioară sau medială a genunchiului și a tibiei superioare. Durerea patello-femurală este de obicei mai agravată urcând și coborând scări sau înclinații.

Durerea posterioară a genunchiului sugerează prezența unui chist popliteu complicat (chistul Baker). Mersul prelungit, ridicarea de pe scaun, urcarea sau coborârea din mașină sau aplecarea pentru a pune pantofi și șosete pot fi dificile. Constatările examinării locale pot include:

un mers sacadat, asimetric (antalgic), cu o greutate mai redusă pe partea dureroasă

un varus (Fig. 25.19), mai rar valg și/sau deformare fixă în flexie

sensibilitate la nivelul liniei articulare și/sau periarticulară (bursită secundară anserinică și entesopatie a ligamentelor mediale (vezi Caseta 25.27, p. 1076), care provoacă sensibilitate a tibiei mediale superioare)

slăbiciune și pierdere a mușchiului cvadriceps

flexie/extensie restrânsă cu crepitus grosier

umflare osoasa in jurul liniei articulare.

Depunerea de cristale de pirofosfat de calciu dihidrat (CPPD) în asociere cu OA este cea mai frecventă la nivelul genunchiului. Acest lucru poate duce la o componentă inflamatorie mai evidentă (rigiditate, revărsări) și atacuri acute de sinovită super-adăugate („pseudogută”, p. 1090), care

poate prezice o progresie radiografică și clinică mai rapidă.

Șold OA

OA șoldului vizează cel mai frecvent aspectul superior al articulației (Fig. 25.20). Acesta este adesea unilateral la prezentare, progresează frecvent cu migrarea superolaterală a capului femural și are un prognostic prost. OA centrală (medială) mai puțin frecventă prezintă o pierdere mai mare a cartilajului central și este în mare parte limitată la femei. Este adesea bilaterală la prezentare și se poate asocia cu OA ganglionară generalizată. Are un prognostic mai bun decât OA superioară de șold și progresia spre migrarea axială a capului femural este mai puțin frecventă.

Șoldul prezintă cea mai bună corelație între simptome și modificarea radiografică. Durerea de șold este de obicei maximă adâncă în zona inghinală anterioară, cu radiații variabile către fese, coapsă anterolaterală, genunchi sau tibie. Durerea laterală de șold, mai gravă la culcare pe acea parte, cu sensibilitate peste trohanterul mare, sugerează o bursită trohanterică secundară. Dificultățile funcționale comune sunt aceleași ca pentru OA genunchi; în plus, abducția restricționată a șoldului la femei poate provoca dureri la actul sexual. Examinarea poate dezvălui:

un mers antalgic

slăbiciune și pierdere a cvadricepsului și a mușchilor fesieri

durere și restricție a rotației interne cu șoldul flectat - cel mai precoce și mai sensibil semn al OA șoldului; alte mișcări pot fi ulterior restricționate și dureroase

sensibilitate inghinala anterioara doar lateral de pulsul femural

flexie fixă, deformare de rotație externă a șoldului

scurtarea ipsilaterală a piciorului cu uzură articulară severă și migrație femurală superioară.

Deși obezitatea nu este un factor de risc major pentru dezvoltarea OA de șold, este asociată cu o progresie mai rapidă.

Fig. 25.20 Radiografia șoldului care arată modificări ale osteoartritei. Observați îngustarea spațiului articular superior (N), scleroza subcondrală (S), osteofite marginale (săgeți albe) și chisturi (C).

Fig. 25.21 Radiografia coloanei vertebrale care arată modificări tipice ale osteoartritei. Spondiloza cervicală care arată îngustarea spațiului discal între C6 și C7, osteofite la marginile anterioare ale corpului vertebral (săgeți) și osteoscleroză la articulațiile apofizare.

Coloana vertebrală OA

Coloana cervicală și lombară sunt vizate în mod predominant de OA, denumite apoi spondiloză cervicală și, respectiv, spondiloză lombară (Fig. 25.21). OA coloanei vertebrale poate apărea izolat sau ca parte a OA generalizată. Prezentarea tipică este cu durere localizată în regiunea inferioară a spatelui sau a gâtului, deși iradierea durerii la nivelul brațelor, feselor și picioarelor poate apărea și din cauza compresiei rădăcinii nervoase. Durerea este de obicei ameliorată prin odihnă și mai gravă la mișcare. La examenul fizic, intervalul de mișcare poate fi limitat și pierderea lordozei lombare este tipică. Testul de ridicare a picioarelor drepte sau testul de întindere femurală pot fi pozitive și pot fi observate semne neurologice la nivelul picioarelor unde există stenoză spinală complicată sau compresia rădăcinii nervoase.

OA cu debut precoce

În mod neobișnuit, simptomele și semnele tipice ale OA pot apărea înainte de vârsta de 45 de ani. În cele mai multe cazuri, o singură articulație este afectată și există o istorie clară a traumei anterioare. Cu toate acestea, cauzele specifice ale OA trebuie luate în considerare la persoanele cu boală cu debut precoce care afectează mai multe articulații, în special cele care nu sunt vizate în mod normal de OA, cauze rare trebuie luate în considerare (Caseta 25.39). Boala Kashin-Beck este o formă rară de OA care apare la copii, de obicei cu vârsta cuprinsă între 7 și 13 ani, în unele regiuni.

Monoarticulară

Traumă anterioară, instabilitate localizată

Pauciarticular sau poliarticular

Artrita idiopatică juvenilă (p. 1103)

Boli metabolice sau endocrine

Hemocromatoză (p. 972) Ocronoză

Acromegalie (pag. 792)

Displazia spondilo-epifizară

Necroză avasculară tardivă

Articulație neuropatică

boala Kashin-Beck

OA erozivă

Acest termen este folosit pentru a descrie pacienții rari cu OA de mână care au o fază de simptome mai prelungită, inflamație mai evidentă, mai multă dizabilitate și un rezultat mai rău decât cei cu OA ganglionară. Caracteristicile distinctive includ țintirea preferențială a articulațiilor PIP, eroziunile subcondrale la raze X, anchiloza ocazională a articulațiilor afectate și lipsa asocierii cu OA în altă parte. Nu este clar dacă OA erozivă face parte din spectrul OA manuală sau un subset discret.

Investigatii

Ar trebui efectuată o radiografie simplă a articulației afectate și adesea aceasta va arăta una sau mai multe dintre caracteristicile tipice ale OA (vezi Figurile 25.17-25.21). Pe lângă furnizarea de informații de diagnostic, razele X sunt utilizate pentru a evalua severitatea modificării structurale, ceea ce este util dacă se ia în considerare intervenția chirurgicală de înlocuire a articulațiilor. Vederile postero-anterioare ale pelvisului fără greutate sunt adecvate pentru evaluarea OA șoldului. Pacienților cu OA suspectată a genunchiului ar trebui să li se efectueze radiografii antero-posterioare în picioare pentru a evalua pierderea cartilajului tibio-femural și o vedere a orizontului îndoit pentru a evalua implicarea patello-femurală. OA coloanei vertebrale poate fi adesea diagnosticată pe radiografie simplă, care arată de obicei dovezi de îngustare a spațiului discal și osteofite. Dacă se suspectează compresia rădăcinii nervoase sau stenoza spinării, trebuie efectuat RMN.

Testele de rutină de biochimie, hematologie și autoanticorpi sunt de obicei normale. Lichidul sinovial aspirat dintr-o articulație afectată este vâscos, cu un număr scăzut de celule. Scanările osoase cu radioizotopi efectuate din alte motive arată adesea, ca o constatare incidentală, o absorbție crescută discretă în articulațiile OA datorită remodelării osoase crescute.

OA cu debut precoce inexplicabil necesită investigații suplimentare, ghidate de afecțiunea de bază suspectată. Razele X pot prezenta caracteristici tipice de displazie sau necroză avasculară, lărgirea spațiilor articulare în acromegalie, chisturi multiple și condrocalcinoză în hemocromatoză (p. 972) sau arhitectură dezorganizată în articulațiile neuropatice.

management

Tratamentul urmează principiile prezentate la paginile 1077-1081 și în Caseta 25.40. Măsurile care sunt pertinente la persoanele în vârstă sunt rezumate în Caseta 25.41.

Educație și alte măsuri generale

Este important să explicăm pe deplin natura afecțiunii, subliniind rolul factorilor de risc relevanți (obezitate, ereditate, traumă) și faptul că modificările structurale stabilite sunt

permanente, dar că durerea și funcția se pot îmbunătăți. De asemenea, ar trebui discutat și prognosticul (bun pentru OA ganglionară a mâinii, mai optimist pentru OA la genunchi decât șold), la fel și modul în care acțiunea adecvată poate îmbunătăți prognosticul OA articulară mare. Exercițiile fizice au efecte benefice în OA, incluzând atât exerciții de întărire, cât și exerciții aerobice, de preferință cu întărire prin

EBM 25.40 Managementul osteoartritei

„Următoarele măsuri s-au dovedit a fi eficiente:

pierdere în greutate (dacă este supraponderală)

exerciții de întărire a cvadricepsului (OA a genunchiului)

paracetamol și/sau AINS topic

AINS oral

chirurgie de înlocuire a articulațiilor pentru simptome invalidante.

Pentru mai multe informații www.nice.org.uk/CG59

Durere și dizabilitate: OA este cauza principală la bătrânețe.

Boala de depunere de fosfat de calciu: poate provoca atacuri acute de sinovită (pseudogută) pe fond de OA cronică.

Căderi: forța musculară redusă și durerea asociată cu OA la nivelul membrelor inferioare cresc riscul.

Exerciții de întărire a mușchilor: reduc în siguranță durerea și dizabilitatea OA a genunchiului, cu îmbunătățiri însoțitoare ale echilibrului și tendință redusă de cădere.

Paracetamol oral și AINS topic: sigur la persoanele în vârstă, fără interacțiuni importante sau contraindicații medicamentoase.

Injectarea intraarticulară de corticosteroizi: un tratament foarte sigur și adesea eficient, deosebit de util pentru informarea pacientului cu privire la un eveniment special.

Înlocuirea totală a articulațiilor: un tratament excelent din punct de vedere cost-eficient pentru OA severă a genunchiului sau șoldului la persoanele în vârstă. Nu există limită de vârstă pentru operația de înlocuire a articulațiilor.

un kinetoterapeut (vezi Caseta 25.30, p. 1078). Exercițiile de întărire a cvadricepsului sunt deosebit de benefice în OA la genunchi. Pierderea în greutate poate avea un efect benefic substanțial asupra simptomelor dacă pacientul este obez și este probabil unul dintre cele mai eficiente tratamente pentru reducerea durerii, în special în OA la nivelul membrelor inferioare. Încălțămintea care absoarbe șocul, ritmul activităților, utilizarea unui baston pentru OA dureroasă la genunchi sau șold sau furnizarea de pantofi încorporați pentru a egaliza lungimile picioarelor pot îmbunătăți simptomele.

Analgezice și antiinflamatoare

Dacă simptomele nu răspund la măsurile non-farmacologice, trebuie administrat paracetamol. Adăugarea unui AINS topic și apoi a capsaicinei pentru OA genunchi și mâini poate fi, de asemenea, de ajutor. AINS oral trebuie luat în considerare la pacienții care rămân simptomatici. Aceste medicamente sunt semnificativ mai eficiente decât paracetamolul și pot fi combinate cu succes cu paracetamol sau cu analgezice compuse, cum ar fi co-codamol, dacă durerea este severă. Ocazional pot fi necesare opiacee. Pentru beneficiul temporar al durerii moderate până la severe, injecția intraarticulară de corticosteroizi poate fi de ajutor (vezi mai jos). Terapiile fizice locale, cum ar fi căldura sau frigul, pot oferi uneori o ușurare temporară. Acupunctura și stimularea nervoasă electrică transcutanată (TENS) s-au dovedit, de asemenea, eficiente în OA la genunchi. Medicamentele antineuropatice, cum ar fi amitriptilina, gabapentina și pregabalinul, sunt uneori utilizate la pacienții cu simptome greu de controlat, dar baza de dovezi pentru utilizarea lor este slabă.

Injecții cu corticosteroizi

Injecțiile intraarticulare cu corticosteroizi sunt eficiente în tratamentul OA a genunchiului și sunt, de asemenea, utilizate pentru ameliorarea simptomatică în tratamentul OA la prima articulație CMC. Durata efectului este de obicei scurtă, dar studiile cu injecții cu corticosteroizi în serie la fiecare 3 luni în OA la genunchi au demonstrat eficacitate până la 1 an.

Condroitina și glucozamină

Sulfatul de condroitină și sulfatul de glucozamină au fost utilizate singure și în combinație pentru tratamentul OA a genunchiului. Există dovezi din studiile controlate randomizate că acești agenți pot îmbunătăți durerea de genunchi într-o mică măsură (3-5%), în comparație cu placebo. Deși NICE nu a considerat aceste diferențe semnificative clinic, efectele benefice ale paracetamolului în OA la genunchi sunt la fel de mici.

Injecții cu hialuronan

În OA la genunchi, injectarea intraarticulară a uneia dintre mai multe forme de hialuronan (polimeri de hialuronat), administrată de obicei sub formă de injecții săptămânale timp de 3-5 săptămâni, poate oferi o ușurare modestă a durerii timp de câteva luni. Cu toate acestea, dovezile pentru eficacitate sunt eterogene, iar costul acestui tratament și cerința comună pentru injecția în serie înseamnă că injecțiile cu hialuronan nu sunt recomandate pentru OA de către NICE.

Terapii modificatoare ale bolii

Nu există medicamente autorizate care să poată opri progresia OA. Într-un studiu, s-a demonstrat că sulfatul de glucozamină încetinește rata de progresie radiologică în OA a genunchiului și reduce numărul de subiecți care au progresat la înlocuirea articulației, dar studiul a fost criticat din motive metodologice. Un studiu controlat randomizat recent a sugerat că ranelatul de stronțiu ar putea fi, de asemenea, eficient în reducerea ratei de progresie a OA la genunchi, dar nu este autorizat pentru această indicație.

Chirurgie

Intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare la pacienții cu OA a căror durere, rigiditate și funcție redusă au un impact semnificativ asupra calității vieții și sunt refractari la alte tratamente. Osteotomia poate prelungi durata de viață a articulațiilor defectuoase și poate ameliora durerea prin reducerea presiunii intraoase, dar este efectuată rar. Chirurgia de înlocuire totală a articulației este de departe cea mai comună procedură chirurgicală pentru pacienții cu OA. Poate transforma calitatea vieții persoanelor cu OA severă a genunchiului sau șoldului și este indicată atunci când există leziuni structurale semnificative pe radiografie, iar durerea și afectarea funcțională limitează calitatea vieții în ciuda utilizării terapiei medicale. Deși intervenția chirurgicală nu ar trebui efectuată într-un stadiu incipient în timpul dezvoltării OA, este important să se ia în considerare înainte ca limitarea funcțională să devină avansată, deoarece aceasta poate compromite rezultatul chirurgical. Factorii specifici pacientului, cum ar fi vârsta, sexul, fumatul și prezența obezității, nu ar trebui să fie bariere în calea trimiterii pentru înlocuirea articulației.

Doar o mică parte dintre pacienții cu OA progresează în măsura în care este necesară înlocuirea totală a articulației, dar OA este de departe cea mai frecventă indicație pentru o înlocuire totală a articulației. Peste 95% dintre înlocuirile articulare continuă să funcționeze până în a doua decadă după operație și majoritatea asigură o funcție pe tot parcursul vieții, fără durere. Cu toate acestea, aproximativ 20% dintre pacienți nu sunt mulțumiți de rezultat, iar câțiva experimentează o ameliorare mică sau deloc a durerii.

ARTRITĂ INDUSĂ DE CRISTAL

O varietate de cristale se pot depune în și în jurul articulațiilor și pot provoca o artrită inflamatorie acută, precum și o

25.42 Artrita asociată cu cristale și depunerea în țesutul conjunctiv

mai mult artrită cronică asociată cu afectarea progresivă a articulațiilor (caseta 25.42). Cristalele pot fi agentul patogen primar, ca în gută, sau un factor accesoriu, ca în boala de depunere de pirofosfat de calciu, în care cristalele sunt depuse în articulații care sunt deja anormale. Mai mulți factori influențează formarea cristalelor (Fig. 25.22). Trebuie să existe o concentrație suficientă a componentelor chimice (produs ionic), dar dacă se formează apoi un cristal depinde de echilibrul factorilor tisulari care promovează și inhibă nuclearea și creșterea cristalelor. Multe țesuturi sunt suprasaturate pentru diferitele produse, dar depind de inhibitori naturali pentru a preveni cristalizarea. Potențialul inflamator al cristalelor rezidă în neregularitatea lor fizică și sarcina negativă mare de suprafață, care poate induce inflamație și poate deteriora membranele celulare. Cristalele pot provoca, de asemenea, daune mecanice ale țesuturilor și pot acționa ca particule de uzură la suprafața articulației. Cristalele pot locui în mod paradoxal în cartilaj sau tendon ani de zile, fără a provoca inflamații sau simptome, și numai atunci când sunt eliberate declanșează inflamația. Acest lucru poate apărea spontan, dar poate rezulta și din traume locale, modificări ale concentrației componentelor care formează cristale sau să facă parte dintr-un răspuns de fază acută din cauza unei boli intercurente sau a unei intervenții chirurgicale.

Gută

Guta este o boală inflamatorie cauzată de depunerea de cristale monohidrat de urat monosodic în și în jurul articulațiilor sinoviale.

Epidemiologie

Prevalența gutei variază între populații, dar este de aproximativ 1-2%, cu o preponderență masculină mai mare de 5:1. Este cea mai frecventă artrită inflamatorie la bărbați și la femeile în vârstă. Riscul de a dezvolta guta crește odată cu vârsta și cu nivelurile serice ale acidului uric (SUA), care sunt distribuite în mod normal în populația generală. Nivelurile sunt mai mari la bărbați, cresc cu vârsta și sunt asociate cu greutatea corporală. Nivelurile sunt mai ridicate în unele grupuri etnice (cum ar fi maorii și insulele din Pacific). Hiperuricemia este definită ca un nivel SUA mai mare de 2 abateri standard peste media populației. Guta a devenit mai frecventă în ultimii ani, în paralel cu creșterea longevității și prevalența mai mare a sindromului metabolic, din care hiperuricemia este o componentă integrantă. Deși hiperuricemia este un factor de risc independent pentru hipertensiune arterială, boli vasculare, boli renale și evenimente cardiovasculare, doar o minoritate dintre

persoanele hiperuricemice dezvoltă gută. În prezent, nu există dovezi care să susțină utilizarea terapiei de scădere a uratilor la pacienții cu hiperuricemie asimptomatică.

Fiziopatologia

Aproximativ o treime din cantitatea de acid uric din organism provine din surse alimentare și două treimi din metabolismul purinelor endogene (Fig. 25.23). Concentrația acidului uric din fluidele corporale depinde de echilibrul dintre sinteza endogenă și eliminarea de către rinichi (două treimi) și intestin (o treime). Sinteza și degradarea nucleotidelor purinice sunt reglementate de o rețea de căi enzimatice. Xantin oxidaza catalizează finalul

Sinteza purinelor
de novo

Diminuarea excreției renale

conversia hipoxantinei în xantină și apoi a xantinei în acid uric.

Cauzele hiperuricemiei sunt prezentate în Caseta 25.43. La peste 90% dintre pacienți, principala anomalie este excreția redusă de acid uric de către tubii renali, ceea ce afectează capacitatea organismului de a răspunde la o încărcătură cu purină. În multe cazuri, acest lucru este determinat genetic și studii recente

au identificat polimorfisme în mai multe gene care sunt asociate cu guta, dintre care cel mai important este SLC2A9, care reglează excreția de urati de către rinichi. Insuficiența renală a excreției de urat explică, de asemenea, apariția hiperuricemiei în insuficiența renală cronică și asocierea dintre hiperuricemie și tratamentul cu diuretice tiazidice.

Alți factori de risc pentru gută includ sindromul metabolic (p. 805), consumul mare de alcool (predominant bere, care conține guanozină), osteoartrita generalizată, o dietă relativ bogată în carne roșie sau fructoză sau relativ săracă în vitamina C sau cafea și intoxicația cu plumb (guta saturnică). Asocierea dintre OA și gută se crede că se datorează reducerii nivelurilor de proteoglican și alți inhibitori ai formării cristalelor din cartilajul osteoartritic, predispunând la formarea cristalelor.

Unii pacienți dezvoltă gută deoarece produc în exces acid uric. Mecanismele sunt slab înțelese, cu excepția cazului câtorva tulburări rare, în care guta este moștenită în mod mendelian ca rezultat al mutațiilor în genele responsabile de sinteza purinelor (vezi Caseta 25.43). Sindromul Lesch-Nyhan, de exemplu, este o formă recesivă legată de X de gută, care este, de asemenea, asociată cu retardul mintal, automutilarea și coreoatetoza. Astfel de

afecțiuni trebuie suspectate dacă sunt prezente alte caracteristici clinice sau există o vârstă fragedă la debut cu antecedente familiale pozitive. Hiperuricemia severă poate apărea și la pacienții cu leucemie supuși chimioterapiei din cauza turnover-ului purinic crescut.

Caracteristici clinice

Prezentarea clasică este cu o monoartrita acută, care în peste 50% din cazuri afectează prima articulație MTP (Fig. 25.24). Alte locuri comune sunt glezna, mijlocul piciorului, genunchiul, articulațiile mici ale mâinilor, încheieturii mâinii și cotului. Scheletul axial și articulațiile mari proximale sunt rareori implicate. Caracteristicile tipice includ:

• debut rapid, atingând severitatea maximă în

2-6 ore și adesea trezirea pacientului dimineața devreme

durere severă, adesea descrisă drept „cea mai mare durere vreodată”

sensibilitate extremă, astfel încât pacientul nu poate

a purta un ciorap sau a lăsa lenjeria de pat să se odihnească pe articulație

umflare marcată cu piele roșie și strălucitoare

autolimitanta in 5-14 zile, cu rezolutie completa.

În timpul atacului, articulația prezintă semne de sinovită marcată, umflături și eritem. Pot apărea febră, stare de rău și chiar confuzie, mai ales dacă este implicată o articulație mare, cum ar fi genunchiul. Pe măsură ce atacul încetează, sunt frecvente pruritul și descuamarea pielii de deasupra. Diagnosticul diferenţial principal este artrita septică, celulita infecţioasă sau artrita reactivă. Crizele acute se pot manifesta și sub formă de bursită, tenosinovită sau celulită, care au aceleași caracteristici clinice. Mulți pacienți descriu episoade mai ușoare care durează doar câteva zile. Unii au atacuri la mai mult de o articulație. Alții au alte atacuri în alte articulații câteva zile mai târziu (atacuri în grupare), primul acționând posibil ca un declanșator. Atacurile poliarticulare simultane sunt neobișnuite.

Unii oameni nu au niciodată un al doilea episod după un atac acut. În altele, pot trece câțiva ani înainte de următorul atac. La mulți, totuși, un al doilea atac are loc în decurs de 1 an și poate evolua către gută cronică, cu durere cronică și leziuni articulare și ocazional deformare severă și afectare funcțională. Pacienții cu hiperuricemie necontrolată care suferă mai multe atacuri de gută acută pot evolua și spre gută cronică.

Cristalele pot fi depuse în articulații și țesuturi moi pentru a produce noduli fermi neregulați numiți tofi. Acestea au o predilecție pentru suprafețele extensoare ale degetelor, mâinilor, antebrațului, coatelor, tendoanelor lui Ahile și uneori a helixului urechii. Tofii au o culoare albă, diferențiându-le de nodulii reumatoizi (Fig. 25.25). Tofii se pot ulcera, eliberând material alb granulos, se pot infecta sau induce un răspuns inflamator local, cu

eritem și puroi în absența infecției secundare. Ele sunt de obicei o caracteristică a gutei de lungă durată, dar uneori se pot dezvolta în interior

Pe lângă cauzarea bolilor musculo-scheletice, hiperuricemia cronică poate fi complicată de formarea de calculi renali (p. 507) și, dacă este severă, de insuficiență renală datorată dezvoltării nefritei interstițiale ca rezultat al depunerii de urati în rinichi. Acest lucru este deosebit de frecvent la pacienții cu gută tofacee cronică care urmează terapie cu diuretice.

Investigatii

Diagnosticul de gută poate fi confirmat prin identificarea cristalelor de urat în aspirat dintr-o articulație, bursă sau tophus (vezi Fig. 25.5A, p. 1064). În guta acută, lichidul sinovial prezintă turbiditate crescută datorită numărului de celule foarte crescut (> 90% neutrofile). În guta cronică, aspectul este mai variabil, dar ocazional lichidul apare alb din cauza încărcăturii mari de cristale. Între atacuri, aspirația unei prime articulații MTP asimptomatice sau a genunchiului poate dezvălui în continuare cristale.

Un screening biochimic, care include funcția renală, acidul uric, glucoza și profilul lipidic, trebuie efectuată din cauza asocierii cu sindromul metabolic. Deși hiperuricemia este de obicei prezentă, aceasta nu confirmă diagnosticul. În schimb, nivelurile normale de acid uric în timpul unui atac nu exclud guta, deoarece uratul seric scade în timpul răspunsului în faza acută. ESR și CRP crescute și o neutrofilie sunt tipice pentru guta acută și revin la normal pe măsură ce atacul dispare. Guta tofacee poate fi însoțită de o creștere modestă, dar cronică, a VSH și CRP.

Radiografiile sunt de obicei normale în guta acută, dar eroziuni bine delimitate pot fi observate la pacienții cu gută cronică sau tofacee (Fig. 25.26). Tophi pot fi, de asemenea, vizibile la raze X ca umflături ale țesuturilor moi. În boala târzie, pot apărea modificări distructive similare cu cele din alte forme de artrită inflamatorie avansată.

management

AINS orale sunt eficiente pentru ameliorarea durerii în atacul acut și sunt tratamentul standard, dar trebuie prescrise cu prudență la bătrânețe. Punctele locale de gheață pot fi, de asemenea, utilizate pentru ameliorarea simptomatică. Pacienții cu episoade recurente pot păstra un aport de AINS și îl pot lua de îndată ce apar primele simptome, continuând până când atacul se rezolvă. Colchicina orală, care funcționează prin inhibarea ansamblării microtubulilor în neutrofile, este, de asemenea, foarte eficientă. De obicei, se administrează în doze de 0,5 mg de două ori sau de 3 ori pe zi. Cele mai frecvente efecte adverse sunt greața, vărsăturile și diareea. Aspirația articulară poate ameliora durerea și poate fi combinată cu o injecție intraarticulară de steroizi dacă diagnosticul este clar și infecția

poate fi exclusă. Un curs scurt de corticosteroizi orali sau intramusculari poate fi, de asemenea, foarte eficient în tratarea atacurilor acute.

Pacienților care au mai mult de un atac acut în decurs de 12 luni și celor cu complicații ar trebui să li se ofere terapie pentru scăderea uratilor (caseta 25.44). Scopul terapeutic pe termen lung este de a preveni atacurile care apar prin aducerea nivelurilor de acid uric sub nivelul la care se formează cristalele de urat monosodic monohidrat. O țintă terapeutică de 360 pmol/L (6 mg/dL) este recomandată în ghidurile Societății Britanice de Reumatologie, în timp ce liniile directoare ale Ligii Europene împotriva Reumatismului recomandă un prag de 300 pmol/L (5 mg/dL).

Alopurinolul este medicamentul de primă alegere. Este un inhibitor al xantinei oxidazei, care reduce conversia hipoxantinei și xantinei în acid uric. Doza inițială recomandată este de 100 mg pe zi sau 50 mg la pacienții vârstnici și la insuficiență renală. Doza de alopurinol trebuie crescută cu 100 mg la fiecare 4 săptămâni (50 mg la vârstnici și cei cu insuficiență renală) până la atingerea nivelului țintă al acidului uric, la apariția reacțiilor adverse sau la atingerea dozei maxime recomandate (900 mg/zi). Crizele acute de gută apar adesea după inițierea terapiei de scădere a uratilor. Pacientul trebuie avertizat despre acest lucru și spus să continue terapia, chiar dacă apare un atac. Riscul de crize poate fi redus prin administrarea orală de colchicină (0,5 mg de două ori pe zi) sau terapie cu AINS în primele luni. Pe termen lung, se recomandă monitorizarea anuală a nivelului de acid uric. La majoritatea pacienților, terapia de scădere a uratilor trebuie continuată pe termen nelimitat.

Febuxostat este un inhibitor al xantinoxidazei care este util la pacienții care nu răspund în mod adecvat la alopurinol și la cei la care este contraindicat sau a fost slab tolerat. Acesta suferă metabolismul hepatic și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei pentru insuficiența renală. Este mai eficient decât alopurinolul la reducerea nivelului de acid uric și, ca urmare, provoacă frecvent atacuri la doza inițială recomandată (80 mg pe zi). Având în vedere acest lucru, tratamentul cu colchicină sau AINS trebuie luat în considerare pentru primele 6 luni.

Medicamentele uricozurice, cum ar fi probenecidul sau sulfinpirazona, pot fi eficiente, dar necesită mai multe doze în fiecare zi și menținerea unui flux urinar ridicat pentru a evita urina.

Indicații pentru medicamente care scad uratii

Crize recurente de gută acută

Tophi

Dovezi de leziuni osoase sau articulare

Guta la batranete

Etiologie: o proporție mai mare de pacienți în vârstă au gută secundară consumului de diuretice și boli renale cronice. Guta este adesea asociată cu OA.

Prezentare: poate fi atipica, cu tofi dureroase si simptome cronice, mai degraba decat atacuri acute. Articulațiile membrelor superioare sunt mai frecvent afectate.

Management: atacurile acute sunt cel mai bine tratate prin aspirație și injecție intraarticulară de corticosteroizi, urmate de mobilizare precoce. AINS și colchicina trebuie utilizate cu prudență din cauza riscului crescut de toxicitate. Trebuie administrate doze mici de alopurinol (50 mg/zi) și crescute treptat pentru a evita toxicitatea.

Factori de risc pentru condrocalcinoză

Comun

Vârstă

Osteoartrita

Hiperparatiroidismul primar

Rar

familial*

Hemocromatoza*

Hipofosfatazia

Hipomagneziemie

boala lui Wilson

cristalizarea acidului în tubii renali. Salicilatii antagonizeaza actiunea uricozurica a acestor medicamente si trebuie evitati. Uricozuricele sunt contraindicate la supraproducători, cei cu insuficiență renală și în urolitiază (crește formarea de calculi). Benzbromarona uricozuric poate fi foarte eficientă și sigură în insuficiența renală ușoară până la moderată, dar poate provoca hepatotoxicitate. Nu este autorizat în Marea Britanie pentru tratamentul hiperuricemiei.

Pegloticaza este un tratament biologic în care enzima uricază a fost conjugată cu monometoxipolietilen glicol. Este indicat pentru tratamentul gutei tofacee rezistente la terapia standard și se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă la fiecare 2 săptămâni timp de până la 6 luni. Este foarte eficient în controlul hiperuricemiei și provoacă

regresia tofilor. Principalele efecte adverse sunt reacțiile la perfuzie (care pot fi tratate cu antihistaminice sau steroizi) și crizele de gută în primele 3 luni de terapie. Un factor limitativ pentru tratamentul pe termen lung este dezvoltarea anticorpilor împotriva pegloticazei, care apar într-o proporție mare de cazuri și sunt asociate cu un răspuns terapeutic afectat.

Pe lângă tratamentul medicamentos, factorii predispozanți ar trebui corectați dacă este posibil. Pacienții trebuie sfătuiți să slăbească acolo unde este cazul și să reducă consumul excesiv de alcool, în special bere. Diureticele tiazidice trebuie oprite dacă este posibil și înlocuite cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), deoarece aceștia au efect uricozuric. Pacienții trebuie sfătuiți să evite cantitățile mari de fructe de mare și organe, care au un conținut ridicat de purine, dar nu este necesară o dietă foarte restrictivă.

Boala de depunere a cristalelor de pirofosfat de calciu dihidrat

Această afecțiune este asociată cu depunerea de cristale de pirofosfat de calciu dihidrat (CPPD) în cartilajul articular și hialin și este uneori cunoscută ca „pseudogută". Este rar sub vârsta de 55 de ani, dar apare la 10-15% dintre persoanele cu vârste cuprinse între 65 și 75 de ani și la 30-60% dintre cei peste 85 de ani. Genunchiul (cartilajul hialin și meniscul) este de departe cel mai frecvent loc, urmat de încheietura mâinii (fibrocartilaj triunghiular) și pelvis pubis (simfatică). Factorii de risc sunt prezentați în Caseta 25.46. La mulți pacienți, condrocalcinoza este asimptomatică

Fig. 25.27 Condrocalcinoza genunchiului. Radiografia arată calcificarea meniscurilor fibrocartilaginoase (M) și a cartilajului hialin articular (H). Există, de asemenea, îngustarea (N) și osteofit (O) a compartimentului tibio-femural medial.

și o constatare incidentală la examenul cu raze X, dar altele prezintă o artrită inflamatorie acută (pseudogută) sau o artropatie inflamatorie cronică suprapusă pe un fond de OA, în special la nivelul genunchiului (Fig. 25.27), asociată cu leziuni articulare și limitare funcțională.

Fiziopatologia

Mecanismele de bază ale depunerii cristalelor sunt puțin înțelese. Studiile clinice au arătat că nivelurile de pirofosfat sunt crescute la pacienții cu boală de depunere de cristale CPPD, posibil din cauza supraproducției, dar de ce apare acest lucru nu este clar. În hipofosfatazie, se crede că factorul predispozant este degradarea afectată a pirofosfatului din cauza mutațiilor în genele care codifică ALP. Se crede că OA predispune la boala de depunere de cristale CPPD din cauza unei reduceri a cantităților de proteoglican și a altor inhibitori naturali ai formării cristalelor în cartilajul anormal.

Caracteristici clinice

O prezentare comună este o artrită inflamatorie acută care seamănă cu guta acută, denumită uneori „pseudogută”. Examinarea dezvăluie un cald, tandru

articulaţie eritematoasă cu semne de efuziune mare. Febra este frecventă și pacientul poate apărea confuz și bolnav. Genunchiul este cel mai frecvent afectat, urmat de încheietura mâinii, umăr, gleznă și cot. Factorii declanșatori includ traume, boli intercurente și intervenții chirurgicale. Sepsisul și guta sunt principalele diagnostice diferențiale.

Artropatia cronică poate apărea și în asociere cu boala de depunere de cristale CPPD, afectând aceleași articulații care sunt implicate în pseudoguta acută. Prezentarea este cu durere cronică, rigiditate dimineață devreme, gelificare prin inactivitate și afectare funcțională. Pot fi suprapuse atacuri acute de pseudogută. Articulațiile afectate prezintă de obicei caracteristici de OA, cu grade diferite de sinovită. Efuzia și îngroșarea sinovială sunt de obicei cele mai evidente la genunchi și încheieturi; implicarea încheieturii mâinii poate duce la sindromul de tunel carpian. Caracteristicile inflamatorii pot fi suficient de pronunțate pentru a sugera RA, dar tenosinovita și implicarea extraarticulară sunt absente și sunt vizate mai degrabă articulațiile mari și medii decât cele mici. Leziunile severe și instabilitatea genunchilor sau umerilor pot duce ocazional la luarea în considerare a unei articulații neuropatice, dar nu vor fi găsite anomalii neurologice.

Investigatii

Examinarea lichidului sinovial folosind microscopia polarizată compensată va demonstra cristalele CPPD (vezi Fig. 25.5B, p. 1064) și va permite distincția de gută. Lichidul aspirat este adesea tulbure și poate fi uniform pătat de sânge, reflectând severitatea inflamației. Deoarece sepsisul și pseudoguta pot coexista, colorația Gram și cultura lichidului trebuie efectuate pentru a exclude sepsisul, chiar dacă în lichidul sinovial sunt identificate cristale CPPD.

Razele X ale articulației afectate pot arăta dovezi de calcificare în cartilajul hialin și/sau fibrocartilajul, deși absența calcificării nu exclude diagnosticul. Semnele de OA sunt frecvent prezente. Depistarea cauzelor secundare (vezi Caseta 25.46) trebuie efectuată, în special la pacienții care se prezintă sub vârsta de 25 de ani și cei cu boală poliarticulară.

management

Aspirația articulară poate oferi adesea o ameliorare simptomatică în pseudogută și uneori nu este nevoie de tratament suplimentar. Pacienții cu simptome persistente pot fi tratați cu corticosteroizi intraarticulari, colchicină sau AINS. Deoarece majoritatea pacienților cu pseudogută sunt vârstnici, AINS trebuie utilizat cu prudență. Mobilizarea activă timpurie este, de asemenea, importantă. Artropatia cronică indusă de pirofosfat ar trebui tratată ca și pentru OA (p. 1085).

Boala de depunere de fosfat de calciu de bază

25.47 Boli reumatice asociate cu depunerea de fosfat de calciu bazic

Fiziopatologia

În circumstanțe normale, inhibitorii de mineralizare, cum ar fi pirofosfatul și proteoglicanii, inhibă calcificarea țesuturilor moi. Când aceste mecanisme de protecție se defectează, apare calcificarea anormală. Există multe cauze (caseta 25.47). În majoritatea situațiilor, calcificarea nu are nicio consecință, dar atunci când cristalele sunt eliberate, poate fi inițiată o reacție inflamatorie, provocând durere și inflamație locală.

Periartrita calcificată

Depunerea BCP în tendoane poate duce la un răspuns inflamator acut. Locul cel mai frecvent afectat este tendonul supraspinat (Fig. 25.28), dar pot fi afectate și alte locuri, inclusiv tendoanele din jurul șoldului, picioarelor și mâinilor. Prezentarea este cu durere acută, umflare și sensibilitate locală care se dezvoltă rapid

Fig. 25.28 Radiografia umărului care arată calcificarea tendonului supraspinat (săgeată).

peste 4-6 ore. Pielea de deasupra poate fi fierbinte și roșie, crescând posibilitatea de infecție. Atacurile apar uneori spontan, dar pot fi declanșate și de traume. Tulburări sistemice modeste și febră sunt frecvente. Razele X arată calcificarea tendonului. În cazul în care articulația sau bursa afectată este aspirată, se poate obține lichid inflamator care conține multe agregate colorate cu calciu (alizarin roșu S). În timpul unui atac acut, poate exista o neutrofilie cu o creștere a VSH și CRP. Biochimia de rutină este normală. Tratamentul este cu analgezice și AINS. Atacurile pot răspunde, de asemenea, la o injecție locală de corticosteroizi. Afecțiunea se rezolvă de obicei spontan în 1-3 săptămâni și aceasta este adesea însoțită de dispersarea și dispariția depozitelor de BCP de dimensiuni mici până la mijlocii pe raze X. Depozitele mari se acumulează uneori, determinând limitarea mișcării articulațiilor și pot necesita îndepărtarea chirurgicală.

Artrita inflamatorie acuta

Depunerea de BCP are loc în mod obișnuit în OA, atât singură, cât și în combinație cu cristale CPPD, când este denumită boală de depunere de cristale mixte. Poate prezenta pseudogută sau poate fi o descoperire incidentală.

Sindromul umărului Milwaukee

Acesta este un sindrom rar, în care depunerea extinsă de cristale de BCP în articulațiile mari este asociată cu distrugerea progresivă a articulațiilor. Este mai frecventă la femei decât la

bărbați. Debutul este gradual cu dureri articulare, uneori precipitate de leziuni sau suprasolicitare. Boala progresează în câteva luni pentru a provoca dureri severe și dizabilități, asociate cu distrugerea articulațiilor. Razele X arată îngustarea spațiului articular, osteofite și calcifiere. Aspirația produce volume mari de lichid relativ neinflamator care conține agregate BCP abundente și adesea fragmente de cartilaj. Diagnosticul diferențial este necroza avasculară în stadiu terminal, sepsisul cronic sau articulația neuropatică. Nu există un răspuns în fază acută și culturile de lichid sinovial sunt negative.

Tratamentul este cu analgezice, injectare intraarticulară de corticosteroizi, tratamente fizice locale și kinetoterapie. Cu toate acestea, rezultatul clinic este slab și majoritatea pacienților necesită înlocuirea articulațiilor. Cauza este incomplet înțeleasă, dar s-a speculat că depunerea de cristale de BCP activează colagenaza și alte proteaze în celulele articulare, care sunt responsabile pentru deteriorarea țesutului.

Boala țesutului conjunctiv

Depunerea de BCP poate apărea în țesuturile subcutanate și în mușchi la pacienții cu sclerodermie și alte boli ale țesutului conjunctiv. De obicei, depunerile sunt asimptomatice dar pot fi asociate cu durere si ulceratie locala. Nu există un tratament specific.

FIBROMIALGIE

EBM 25.48 Factori predispozanți pentru fibromialgie

„Studiile epidemiologice arată că durerea corporală larg răspândită, oboseala, suferința psihologică și mai multe locuri hiperalgezice de ofertă se grupează și se asociază cu evenimente de viață stresante".

Wolfe F, și colab. Artrita Rheum 1995; 38:19-28.

Croft P, și colab. BMJ 1994; 309:696-699.

Durere regională Boală Anxietate

Fig. 25.29 Mecanismele cauzale posibile în fibromialgie.

predominanța de aproximativ 10 : 1. Factorii de risc includ evenimente de viață care provoacă suferință psihosocială, cum ar fi dizarmonia conjugală, alcoolismul în familie, rănirea sau agresiunea, veniturile mici și abuzul auto-raportat din copilărie (Caseta 25.48). Apare într-o mare varietate de rase și culturi.

Fiziopatologia

Cauza fibromialgiei este puțin înțeleasă, dar două anomalii care pot fi interconectate (Fig. 25.29) au fost raportate în mod constant la pacienții afectați.

Anormalitate de somn

Undele delta sunt caracteristice stadiilor profunde ale somnului non-rapid ocular (non-REM), care apar de obicei în primele ore și se crede că au o funcție importantă de restaurare. Persoanele cu fibromialgie au somn delta redus într-un model diferit de cel observat cu depresia. Mai mult, privarea de somn delta, dar nu REM la voluntari normali produce simptomele și semnele fibromialgiei, susținând-o ca o tulburare de somn non-restauratoare.

Procesarea anormală a durerii periferice și centrale

Un prag redus de percepție a durerii și toleranță la locurile caracteristice din tot corpul este caracteristic fibromialgiei. Persoanele afectate au sensibilizare periferică și „închidere" a măduvei spinării (amplificare a durerii), cu un răspuns exagerat de erupție cutanată la capsaicina aplicată local și apariția frecventă a dermatografismului și alodiniei (în mod normal, stimulii netoxici devin dureroși). Procesarea anormală a durerii centrale este sugerată de nivelurile modificate ale lichidului cefalorahidian ale substanței P (creștete) și serotoninei (reduse); niveluri bazale reduse ale fluxului sanguin cerebral regional în

Caracteristici clinice

Principala caracteristică de prezentare este durerea larg răspândită, care este adesea cea mai gravă la nivelul gâtului și spatelui (caseta 25.49). Durerea este în mod caracteristic difuză și nu răspunde la analgezice și AINS. Fizioterapia înrăutățește adesea situația. Oboseala, cea mai proeminentă dimineața, este o altă problemă majoră, iar dizabilitatea este adesea marcată. Deși oamenii se pot îmbrăca, se hrănesc și se pot îngriji, de obicei,

Simptome obișnuite

Durere regională multiplă

Oboseală marcată

Handicap marcat

Somn rupt, nerestaurator

Simptome locomotorii variabile

Redoare dimineață devreme • Amorțeală, furnicături de toate

Umflarea mâinilor, a degetelor

Simptome suplimentare, variabile, non-locomotorii

Cefalee bifrontală fără pulsații (cefalee tensională)

Dureri abdominale colicioase, balonare, obiceiuri intestinale variabile (sindromul intestinului iritabil)

Plenitudinea vezicii urinare, frecventa nocturna (vezica iritabila)

Hiperacuză, dispareunie, disconfort la atingere (alodinie)

Efecte secundare frecvente ale medicamentelor (sensibilitate chimică) este posibil să nu poată îndeplini sarcini precum cumpărăturile sau treburile casnice. Este posibil să fi întâmpinat dificultăți majore la locul de muncă sau chiar să se pensioneze din cauza durerii și a oboselii.

Examinarea este neremarcabilă, în afară de prezența hiperalgeziei la presiune digitală moderată în mai multe locuri (Fig. 25.30). Sensibilitatea poate fi cuantificată folosind dolorimetre măsurate, dar presiunea digitală moderată, suficientă doar pentru a albi unghia, este suficientă pentru diagnosticul clinic. Pacienții cu alte boli musculo-scheletice pot dezvolta fibromialgie și este important să se determine în ce măsură simptomele sunt legate de fibromialgie sau de o boală coexistentă.

Investigatii si management

Nu există anomalii la testele de sânge de rutină sau la imagistica, dar este important să se verifice alte afecțiuni care ar putea contribui la unele dintre simptomele pacientului (Caseta 25.50).

Scopurile managementului sunt de a educa pacientul cu privire la afecțiune, de a realiza controlul durerii și de a îmbunătăți somnul. Ori de câte ori este posibil, educația ar trebui să includă

soţ, familie sau îngrijitor. Trebuie recunoscut faptul că cauza fibromialgiei nu este pe deplin înțeleasă, dar durerea răspândită nu reflectă inflamația, afectarea țesuturilor sau boala. Modelul unui ciclu de auto-perpetuare de somn slab și durere (vezi Fig. 25.29) este un cadru util pentru managementul bazat pe probleme. Înțelegerea diagnosticului poate ajuta adesea pacientul să se împace cu simptomele. Investigațiile repetate sau îndelungate pot întări convingerile în patologia ocultă gravă și ar trebui evitate.

Amitriptilina în doze mici (10-75 mg pe timp de noapte), cu sau fără fluoxetină, poate ajuta prin încurajarea somnului delta și prin reducerea închiderii măduvei spinării. Cu toate acestea, mulți oameni cu fibromialgie sunt intoleranți chiar și la doze mici de amitriptilină. Există dovezi limitate pentru utilizarea tramadolului, a inhibitorilor recaptării serotoninei-noradrenalinei (norepinefrină) (IRSN), cum ar fi duloxetina și a anticonvulsivantelor

pregabalină și gabapentinului. O creștere gradată a exercițiilor aerobice poate îmbunătăți starea de bine și calitatea somnului. Ar trebui încurajată utilizarea strategiilor de autoajutorare și a unei abordări cognitiv-comportamentale cu tehnici de relaxare. Anxietatea sublimată legată de evenimentele dureroase din viață ar trebui să fie explorată în mod specific cu consiliere adecvată. Există organizații de pacienți care oferă informații suplimentare și sprijin.

Prognosticul pentru fibromialgia diagnosticată în spital este prost. Deși tratamentul poate îmbunătăți calitatea vieții și capacitatea de a face față, majoritatea oamenilor nu își pierd simptomele peste 5 ani. Subiecții diagnosticați în asistența medicală primară sau care au anxietate sublimată care poate fi abordată cu succes, se pot descurca mai bine.

INFECȚIE OSOSĂ ȘI ARTICULAȚILOR

Artrita septica

Artrita septică este cea mai rapidă și mai distructivă boală articulară și este asociată cu o morbiditate semnificativă și o mortalitate de 10%. Acest lucru nu s-a îmbunătățit în ultimii 20 de ani, în ciuda progreselor în terapia antimicrobiană. Incidența este de 2-10 la 100 000 în populația generală și de 30-70 la 100 000 la cei cu boală articulară preexistentă sau substituție articulară.

Artrita septică se datorează, de obicei, răspândirii hematogene fie din piele, fie din tractul respirator superior; infecția prin puncție directă sau secundară aspirației articulare este mai puțin frecventă. Factorii de risc includ creșterea în vârstă, boli articulare preexistente (în principal RA), diabet zaharat, imunosupresie (prin medicamente sau boală) și abuzul de droguri intravenos. În PR, pielea este o poartă frecventă de intrare din cauza macerării pielii între degetele de la picioare din cauza deformării articulațiilor și a dificultăților de igiena a picioarelor din cauza deformării mâinii. Caseta 25.51 descrie considerentele speciale legate de bătrânețe.

Caracteristici clinice

Prezentarea obișnuită este cu monoartrita acută sau subacută și febră. Articulația este de obicei umflată, fierbinte și roșie, cu durere în repaus și în mișcare. Deși orice articulație poate fi afectată, articulațiile membrelor inferioare, cum ar fi genunchiul și șoldul, sunt de obicei vizate. Pacienții cu artrită preexistentă pot prezenta afectare articulară multiplă.

Infecția vertebrală: mai frecventă. Recunoașterea poate fi întârziată, deoarece simptomele pot fi atribuite fracturilor de compresie cauzate de osteoporoză.

Boala vasculară periferică: duce la implicarea mai frecventă a oaselor picioarelor, iar ulcerele piciorului diabetic sunt, de asemenea, complicate frecvent de osteomielita.

Infecții ale articulațiilor protetice: acum mai frecvente din cauza frecvenței crescute a inserției articulației protetice la persoanele în vârstă.

Bacili Gram negativi: agenți patogeni mai frecventi decât la persoanele mai tinere.

La adulți, cel mai probabil organism este Staphylococcus aureus, în special la pacienții cu RA și diabet. La adulții tineri, activi din punct de vedere sexual, infecția gonococică diseminată apare în până la 3% din gonoreea netratată, prezentând de obicei cu artralgie migratoare, febră de grad scăzut și tenosinovită, care pot preceda dezvoltarea oligo- sau monoartritei. Pot fi prezente și leziuni pustuloase dureroase ale pielii. Printre vârstnicii și consumatorii de droguri intravenoase, bacilii Gram negativi sau streptococii de grup B, C și G sunt cauze importante. Ocazional sunt izolați streptococii din grupa A, pneumococii, meningococii și Haemophilus influenzae.

Investigatii

Investigația esențială este aspirația articulară, dar trebuie efectuate și hemoculturi. Lichidul sinovial este de obicei tulbure sau pătat de sânge, dar poate părea normal. Dacă articulația nu este ușor accesibilă, aspirația trebuie efectuată sub ghidaj imagistic sau în teatru. Articulațiile protetice trebuie aspirate numai în teatru.

Lichidul sinovial trebuie trimis pentru colorație Gram și cultură; culturile sunt pozitive în aproximativ 90% din cazuri, dar colorația Gram este pozitivă doar în 50%. În schimb, cultura lichidului sinovial este pozitivă în doar 30% din infecțiile gonococice, ceea ce face importantă obținerea de culturi concomitente din tractul genital (pozitiv în 70-90% din cazuri). Există o leucocitoză cu VSH și CRP crescute la majoritatea pacienților, dar aceste caracteristici pot fi absente la pacienții vârstnici sau imunocompromiși sau la începutul evoluției bolii. Măsurătorile în serie ale CRP și ESR sunt utile în urmărirea răspunsului la tratament.

management

Principiile managementului sunt rezumate în Caseta 25.52. Pacientul trebuie internat în spital pentru ameliorarea durerii și administrarea de antibiotice parenterale. Flucloxacilina (2 g IV de 4 ori pe zi) este antibioticul de primă alegere în așteptarea rezultatelor culturilor, deoarece va acoperi majoritatea infecțiilor stafilococice și streptococice. Dacă există motive pentru a suspecta o infecție Gram-negativă, atunci trebuie adăugată o cefalosporină sau gentamicină. În situații complicate, cum ar fi consumatorii de droguri intravenoase, pacienții aflați în terapie intensivă și cei care ar putea fi colonizați de organisme rezistente, ar trebui să se solicite sfaturi de microbiologie. Este tradițional să se continue administrarea de antibiotice intravenoase timp de 2 săptămâni și să se continue cu tratament oral încă 4 săptămâni, dar nu există dovezi care să susțină durata optimă a tratamentului. Aspirația articulară trebuie efectuată folosind un ac cu orificiu mare o dată sau de două ori pe zi. Dacă acest lucru nu este posibil,

Managementul urgențelor suspectului

| artrita septica

Admite pacientul la spital

Efectuați investigații urgente

Aspirați articulația

Trimiteți lichid sinovial pentru colorație Gram și cultură

Folosiți ghidaj imagistic dacă este necesar (de exemplu, pentru șold)

Trimiteți sânge pentru cultură, biochimie de rutină și hematologie, inclusiv ESR și CRP

Luați în considerare trimiterea altor probe (sputa, urină, tampon de rană) pentru cultură, în funcție de istoricul pacientului, pentru a determina sursa primară de infecție

Începeți administrarea de antibiotice intravenoase

Flucloxacilină 2 g de 4 ori pe zi

Dacă este alergic la penicilină, administrați clindamicină 450-600 mg de 4 ori pe zi

Dacă există un risc crescut de sepsis Gram negativ (în vârstă, fragilă, infecție recurentă a tractului urinar), adăugați o cefalosporină (cefuroximă 1,5 g de 3 ori pe zi)

Alina durerea

Analgezice orale și/sau intravenoase

Luați în considerare pachetele de gheață locale

Aspirați articulația

Efectuați aspirație cu ac în serie până la uscare (1-3 ori/zi sau după cum este necesar)

Luați în considerare drenajul artroscopic dacă aspirația cu ac este dificilă

Aranjați fizioterapie

Mișcare pasivă regulată timpurie, progresând la mișcări active odată ce durerea este controlată și efuziunea nu se reacumulează

Poate fi necesar să se efectueze drenaj artroscopic sau chirurgical deschis. Mișcarea pasivă regulată trebuie efectuată de la început, iar mișcările active încurajate odată ce starea s-a stabilizat. Articulațiile protetice infectate necesită management de către echipa de ortopedie, dar adesea tratamentul prelungit cu antibiotice este ineficient și îndepărtarea protezei este necesară pentru eradicarea infecției.

Artrita poate fi o caracteristică a bolii Lyme cauzată de membrii speciilor de microorganisme Borrelia. Este, în general, o manifestare tardivă, care afectează de obicei articulațiile mari. Bruceloza se prezinta cu o afectiune febrila acuta, urmata in unele cazuri de dezvoltarea infectiei localizate, care poate duce la artrita, bursita, osteomielita, sacroiliita si abcese paravertebrale sau psoas. Aceste condiții sunt discutate la paginile 332 și 333.

Artrita virală

Prezentarea obișnuită este cu poliartrita acută, în urma unei boli febrile, care poate fi însoțită de o erupție cutanată. Majoritatea cazurilor de artrită virală sunt autolimitate și se stabilesc în 4-6 săptămâni. Artropatia cu parvovirus uman (în principal B19, p. 315) este cea mai frecventă în Europa; este posibil ca adulții să nu aibă erupția facială caracteristică „obraz palmuit” observată la copii. Diagnosticul poate fi confirmat printr-o creștere a IgM specifice. De asemenea, poliartrita poate să apară rar cu hepatita B și C, rubeolă (inclusiv vaccinarea împotriva rubeolei) și infecția cu HIV. O varietate de

Artrita reactiva Artrita psoriazica Oligoartrita inflamatorie idiopatica a membrelor inferioare Osteonecroza Miozita Vasculita Boala asemanatoare Sjogren

Virusurile transmise de țânțari pot provoca epidemii de poliartrită acută, inclusiv virusurile Ross River (Australia, Pacific), Chikungunya și O'nyongnyong (Asia, Africa) și virusurile Mayaro (America de Sud). O mare varietate de simptome articulare au fost asociate cu HIV, în principal în stadiile ulterioare ale infecției (caseta 25.53). Managementul este simptomatic, cu AINS și analgezice.

Osteomielita

În osteomielita, locul primar al infecției este osul și măduva osoasă. Orice parte a unui os poate fi implicată, dar există o țintire preferențială a regiunilor juxta-epifizare ale oaselor lungi adiacente articulațiilor. Sursa obișnuită este răspândirea hematogenă, deși infecția introdusă direct poate complica traumatismele sau chirurgia ortopedică. Organismele cel mai frecvent implicate sunt stafilococii, Pseudomonas și Mycobacterium tuberculosis. Osteomielita apare cel mai frecvent în copilărie și adolescență. Factorii de risc includ diabetul zaharat (în special care implică piciorul), imunitatea compromisă (inclusiv SIDA) și drepanocitoarea, care crește în special riscul de infecție cu Salmonella. Infecția duce adesea la un răspuns inflamator florid, cu o presiune intraosoasă foarte crescută. Dacă nu este tratată, afecțiunea poate provoca zone localizate de osteonecroză, ducând la dezvoltarea unui fragment de os necrotic numit sechestru. Perforarea eventuală a cortexului de către puroi stimulează formarea locală a osului nou (involucrum) în periost, ducând adesea la dezvoltarea de sinusuri care se scurg prin piele.

Caracteristici clinice și investigații

Prezentarea este cu durere și sensibilitate osoase localizate, adesea însoțite de stare de rău, transpirații nocturne și pirexie. Articulația adiacentă poate fi dureroasă la mișcare și poate dezvolta un revărsat steril sau artrită septică secundară. Razele X pot arăta dovezi de

osteopenie, osteoliză localizată și osteonecroză, dar modalitatea imagistică de alegere este RMN, care este mult mai sensibilă pentru detectarea modificărilor precoce. Culturile trebuie efectuate, acolo unde este posibil, prin biopsie deschisă sau ghidată de imagistică. Trebuie prelevate hemoculturi, care pot dezvălui și organismul cauzator.

management

Recunoașterea și gestionarea timpurie sunt esențiale; odată ce osteomielita devine stabilită și cronică, se poate dovedi foarte greu de eradicat infecția cu

numai antibiotice. Principiile sunt cele urmate pentru artrita septica, cu antibiotice parenterale cel putin 2 saptamani, urmate de antibiotice orale cel putin 4 saptamani. Rezecția osului infectat și reconstrucția ulterioară sunt adesea necesare. Complicațiile osteomielitei cronice includ amiloidoza secundară (p. 86) și malignitatea pielii la marginea unui sinus de descărcare (ulcerul Marjolin).

Tuberculoză

Tuberculoza poate afecta sistemul musculo-scheletic, vizand de obicei coloana vertebrala (boala Pott) sau articulatiile mari precum soldul, genunchiul sau glezna. Prezentarea este cu durere, umflare și febră. Modificările cu raze X sunt nespecifice și micobacteriile sunt rareori identificate în lichidul sinovial, astfel încât biopsia tisulară este necesară pentru un diagnostic cert. Managementul medical este descris la pagina 693. În unele cazuri, debridarea chirurgicală poate fi necesară pentru afecțiuni articulare extinse, iar afectarea coloanei vertebrale poate necesita stabilizare și decompresie chirurgicală.

ARTRITĂ REUMATOIDĂ

Artrita reumatoidă (AR) este cea mai frecventă artrită inflamatorie persistentă, care apare în întreaga lume și în toate grupurile etnice. Prevalența este cea mai scăzută la negri africani și chinezi și cea mai mare la indienii Pima. La caucazieni sunt afectați aproximativ 0,8-1,0%, cu un raport femeie/bărbați de 3 : 1. Cursul clinic este prelungit, cu exacerbări intermitente și remisiuni. Pacienții cu RA au o mortalitate crescută în comparație cu martorii de vârstă, în primul rând datorită unui risc crescut de boli cardiovasculare. Acest lucru este cel mai marcat la cei cu boală severă, cu o reducere a duratei de viață estimate cu 8-15 ani. Aproximativ 40% dintre pacienții cu RA sunt înregistrați ca handicapați în decurs de 3 ani de la debut, iar aproximativ 80% sunt cu dizabilități moderate până la severe în decurs de 20 de ani. Capacitatea funcțională scade cel mai rapid la începutul bolii, iar starea funcțională a pacienților în primul an de RA este adesea predictivă pentru rezultatul pe termen lung. Factorii care se asociază cu un prognostic mai prost sunt dizabilitatea la prezentare, sexul feminin, implicarea articulațiilor MTP, afectarea radiografică la prezentare, fumatul și un RF sau ACPA pozitiv. Este probabil ca prognosticul RA să se îmbunătățească pe măsură ce se introduc regimuri de tratament mai eficiente la pacienții cu boală precoce. În anii anteriori, aproximativ 25% dintre pacienți au necesitat o înlocuire a articulației mari, dar ratele sunt acum în scădere, reflectând probabil o terapie medicală mai agresivă și mai eficientă.

Fiziopatologia

Factorii genetici, epigenetici și de mediu sunt implicați în patogeneza RA. Rata de concordanță a PR este mai mare la gemenii monozigoți (12-15%) decât la gemenii dizigoți (3%) și există o frecvență crescută a bolii la rudele de gradul I ale pacienților. Studiile de asociere la nivelul genomului au detectat mai mult de 30 de loci care sunt asociați cu riscul de a dezvolta RA sau cu severitatea bolii odată ce aceasta este stabilită. Multe dintre genele de risc sunt implicate în funcția sistemului imunitar și includ complexul major de histocompatibilitate (MHC) clasa II, PTPN22, CD40L și CTLA4. Gena MHC clasa II, HLA-DR4, este haplotipul major de susceptibilitate în majoritatea grupurilor etnice, prezentând la 50-75% dintre pacienții caucazieni cu RA, comparativ cu 20-25% din populația normală. Cu toate acestea, DR1 este mai important în indieni și israelieni, iar DW15 în japoneză. S-a crezut mult timp că RA poate fi declanșată de un agent infecțios într-o gazdă sensibilă genetic, dar nu a fost identificat un agent patogen specific. Au fost implicate boli parodontale și agenți patogeni orali, la fel ca și organismele gastrointestinale și viruși precum Epstein-Barr și citomegalovirus. Fumatul de țigară este un factor de risc puternic pentru dezvoltarea RA, în special la persoanele cu HLA-DR4, și este, de asemenea, asociat cu o severitate mai mare a bolii și o reacție redusă la DMARD și tratamentul biologic. Susceptibilitatea este crescută după naștere și în timpul alăptării, ceea ce indică faptul că interacțiunile hormonale/imunitare pot fi importante.

Debutul clinic al RA se caracterizează prin infiltrarea membranei sinoviale cu limfocite, plasmocite, celule dendritice și macrofage. Limfocitele T CD4+, inclusiv celulele Th1 (producători de interferon-gamma (IFN-y)) și celulele Th17 (producătorii IL-17A, IL-17F și IL-22), joacă un rol central prin interacțiunea cu alte celule din sinoviale. Foliculii limfoizi se formează în membrana sinovială în care interacțiunile dintre celulele T și celulele B conduc celulele B să producă citokine și autoanticorpi, inclusiv RF și ACPA. Macrofagele sinoviale sunt activate de complexele imune și moleculele asociate leziunii locale care acționează prin receptorii Toll-like, pentru a produce citokine proinflamatorii, inclusiv TNF, IL-1, IL-6 și IL-15. Acestea acționează asupra fibroblastelor sinoviale, pentru a favoriza umflarea membranei sinoviale și deteriorarea țesuturilor moi și a cartilajului. Fibroblastele, în special, formează o sursă bogată de citokine inflamatorii, chemokine, leucotriene și metaloproteinaze ale matricei care conduc la deteriorarea locală a țesuturilor și remodelarea. În mod similar, activarea osteoclastelor de către RANKL și a condrocitelor de către citokine precum IL-1 și TNF conduce la distrugerea osului și respectiv a cartilajului (Fig. 25.31). Articulația PR este hipoxică și aceasta promovează formarea de noi vase de sânge (neoangiogeneza). Astfel, sinoviala inflamată devine vascularizată, cu celule endoteliale puternic activate susținând recrutarea a încă mai multe leucocite pentru a perpetua procesul inflamator. Dintre gama de mediatori inflamatori prezenți în articulația RA, TNF joacă un rol important prin reglarea producției de alte citokine, ale căror acțiuni sunt prezentate în Figura 25.31, și prin activarea endoteliului. IL-6 joacă, în mod similar, un rol inflamator critic în articulație și, de asemenea, în reglarea efectelor sistemice ale RA prin inducerea răspunsului în faza acută, a anemiei bolii cronice, a oboselii și a funcției cognitive reduse.

Țesutul de granulație inflamatorie (pannus) format din succesiunea de evenimente de mai sus se răspândește peste și sub cartilajul articular, care este erodat și distrus progresiv. Maturarea osteoclastelor din membrana sinovială și din osul adiacent se combină pentru a eroda structurile osoase. Mai târziu, poate apărea anchiloză fibroasă sau osoasă. Mușchii adiacenți articulațiilor inflamate se atrofiază și pot fi infiltrați cu limfocite. Acest lucru duce la disfuncții biomecanice progresive și poate amplifica și mai mult distrugerea.

^Rituximab

IL-6

Macrofag

Autoanticorpi

celula T

Denosumab

Cartilaj

Os

Osteoclast

Răspuns de fază acută

Eroziunea osoasă

Prezentarea antigenului

Celulă plasmatică

Co-stimularea celulelor B

(Abatacept j

Costimularea celulelor X T

Sânge

navă

Vasodilatația

Vasculita

Fig. 25.31 Fiziopatologia poliartritei reumatoide. Sunt prezentate unele dintre citokinele și interacțiunile celulare considerate a fi importante în RA, împreună cu țintele pentru medicamentele biologice disponibile în prezent. (ADAMTS5 =

agrecanază; IL = interleukină; MMP = metaloproteinaze de matrice; PGE = prostaglandina E; TNF = factor de necroză tumorală; RANKL = ligand RANK)

Celula dendritică

ADAMTS5

Eroziunea cartilajului

Fibroblastul sinovial IL-6

Condrocitul

25

Nodulii reumatoizi constau dintr-o zonă centrală de material fibrinoid înconjurat de o palisadă de celule mononucleare proliferante. Leziuni granulomatoase asemănătoare pot

apărea la nivelul pleurei, plămânilor, pericardului și sclera. Ganglionii limfatici din PR sunt adesea hiperplazici, prezentând mulți foliculi limfoizi cu centri germinali mari și numeroase celule plasmatice în sinusuri și cordoane medulare. Imunofluorescența confirmă sinteza RF și ACPA de către celulele plasmatice din sinoviale și ganglionii limfatici. Măduva osoasă în PR este la fel de hiperplazică, cu dovezi de activare și proliferare a limfocitelor și producție locală de citokine. Măduva osoasă formează o nișă de supraviețuire selectivă pentru celulele plasmatice care, la rândul lor, produc autoanticorpi. Important este că aceste celule plasmatice sunt CD20-negative și, ca atare, scapă de terapii care vizează CD20, cum ar fi rituximab (vezi mai jos).

Caracteristici clinice

Prezentarea tipică este cu durere, umflarea articulațiilor și rigiditatea care afectează articulațiile mici ale mâinilor, picioarelor și încheieturilor. Pot apărea, de asemenea, implicarea articulară mare, simptome sistemice și caracteristici extraarticulare. Criteriile clinice pentru diagnosticul de PR sunt prezentate în Caseta 25.54.

Uneori, RA are un debut foarte acut, cu rigiditate matinală intensă, poliartrită și edem cu gropi. Acest lucru se întâmplă mai frecvent la bătrânețe. Alți pacienți pot prezenta mimând rigiditatea mușchilor proximali

polimialgie reumatică (p. 1117). Ocazional, debutul este palindromic, cu episoade recidivante și remisive de durere, rigiditate și umflături care durează doar câteva ore sau zile.

Examinarea dezvăluie caracteristici tipice de umflare simetrică a articulațiilor MCP și PIP. Acestea și alte articulații sunt sensibile la presiune atunci când sunt inflamate activ și au dureri de stres la mișcarea pasivă. Eritemul este neobișnuit și prezența lui sugerează sepsis coexistent. Deformările caracteristice se pot dezvolta cu o boală necontrolată de lungă durată, inclusiv deformarea „gâtului de lebădă”, deformarea butonului sau „gaura pentru nasturi” și o deformare în Z a degetului mare (Fig. 25.32B). Subluxația dorsală a ulnei la nivelul articulației radio-ulnare distale este frecventă și poate contribui la ruperea tendonului al patrulea și al cincilea extensor. Declanșarea degetelor poate apărea din cauza nodulilor din tecile tendonului flexor. Deformările mâinii sunt mai puțin frecvente acum, ca urmare a unui tratament mai agresiv.

La nivelul piciorului, subluxația dorsală a articulațiilor MTP poate duce la deformări „cocos-up” ale degetelor de la picior. Acest lucru provoacă durere la purtarea greutății pe capetele MTP expuse și dezvoltarea burselor secundare adventive și a calozităților. La retropicior, calcaneovalgul (eversiune) este cea mai frecventă deformare, reflectând afectarea gleznei și a articulației subtalar. Aceasta este adesea asociată cu pierderea arcului longitudinal (picior plat) din cauza rupturii tendonului posterior tibial.

Chisturile poplitee („Baker”) pot apărea în combinație cu sinovita genunchiului, unde fluidul sinovial comunică

Fig. 25.32 Mâna în artrita reumatoidă. A] Deviația ulnară

a degetelor cu pierdere a mușchilor mici ai mâinilor și umflarea sinovială la încheieturi, tecile tendonului extensor, articulațiile metacarpofalangiene și interfalangiene proximale. B] Deformarea „gâtului de lebădă” a degetelor.

cu chistul dar este împiedicat să revină în articulație printr-un mecanism asemănător valvei. Ruptura, adesea indusă de flexia genunchiului în prezența unui revărsat mare, duce la dureri și umflături ale gambei care pot imita o tromboză venoasă profundă (TVP).

Caracteristici extra-articulare

Anorexia, pierderea în greutate și oboseala sunt frecvente și pot apărea pe tot parcursul bolii. Osteoporoza generalizată și pierderea musculară rezultă din inflamația sistemică. Caracteristicile extraarticulare sunt cele mai frecvente la pacienții cu boală erozivă seropozitivă de lungă durată, dar pot apărea ocazional la prezentare, în special la bărbați. Cele mai multe se datorează serozitei, formării de granulom și noduli sau vasculitei (caseta 25.55).

Caracteristici cutanate și vasculare

Nodulii reumatoizi apar aproape exclusiv la pacienții seropozitivi, de obicei la locurile de presiune sau frecare, cum ar fi suprafețele extensoare ale antebrațului (Fig. 25.33), sacrul, tendonul lui Ahile și degetele de la picioare. Ele pot fi complicate de ulcerații și infecții secundare. Vasculita reumatoida poate sa apara la pacientii seropozitivi mai in varsta si este indicata de simptome sistemice (oboseala, febra) si multiple caracteristici extra-articulare. Vasculita poate varia

25.55 Manifestări extraarticulare ale bolii reumatoide

de la infarcte relativ benigne ale pliului unghial până la ulcerații cutanate pe scară largă și necroze ale pielii. Rareori, implicarea arterelor de dimensiuni medii poate duce la ocluzia arterei mezenterice, renale sau coronare.

Implicarea oculară

Cel mai frecvent simptom este uscarea ochilor (keratoconjunctivita sicca) din cauza sindromului Sjogren secundar (p. 1114). Episclerita nedureroasă însoțește frecvent boala nodulară seropozitivă; poate provoca roșeață intensă a vaselor superficiale, dar vederea nu este afectată. Sclerita este mai gravă și poate pune în pericol vederea; ochiul este roșu și dureros, vederea este afectată, iar sclera prezintă un roșu intens sub vasele superficiale roșii individuale (p. 1058). Scleromalacia este subțierea bilaterală nedureroasă a sclerei, cu zona afectată de culoare albastră sau gri (culoarea coroidei subiacente). Topirea corneei este o manifestare rară, dar devastatoare. Apare în boala de lungă durată și este asociată cu vasculită sistemică. Provoacă durere, roșeață și vedere încețoșată cu subțierea corneei. Dacă nu este tratată, progresia spre perforație este frecventă, așa că este indicată urgentă terapia cu doze mari de steroizi și imunosupresoare.

Afectare cardiacă și pulmonară

Afectarea cardiacă apare la până la 30% dintre pacienții cu RA seropozitivă, dar este de obicei asimptomatică. Efuziunile pericardice simptomatice și pericardita constrictivă sunt rare. Ocazional, leziunile granulomatoase pot provoca blocaj cardiac, cardiomiopatie, ocluzie a arterei coronare sau regurgitare aortică. Serozita este de obicei asimptomatică, dar se poate prezenta ca pleurezie sau dispnee. Fibroza pulmonară poate apărea în RA avansată și poate provoca dispnee (p. 712). Pe lângă manifestările de mai sus, care se datorează efectelor directe ale procesului inflamator, riscul de aterom și boli cardiovasculare este crescut în PR. Acest lucru este cauzat de o combinație de factori de risc convenționali, cum ar fi colesterolul crescut, fumatul, hipertensiunea arterială și activitatea fizică redusă, și efectele factorilor inflamatori, cum ar fi complexele imune, citokinele și chemokinele, asupra endoteliului și țesutului adipos. Riscul de boli cardiovasculare poate fi crescut de AINS și corticosteroizi, în timp ce există unele dovezi că DMARD și medicamentele biologice sunt protectoare.

Complicații neurologice

Neuropatiile prin captare periferică pot rezulta din compresia prin hipertrofia sinovială sau prin subluxație articulară. Compresia nervului median în tunelul carpian este cea mai frecventă și compresia bilaterală poate apărea ca o caracteristică de prezentare precoce a AR. Alte sindroame includ compresia nervului ulnar la cot sau încheietura mâinii, compresia nervului popliteu lateral la capul fibulei și sindromul de tunel tarsal (captarea nervului tibial posterior în retinaculul flexor), care provoacă arsuri, furnicături și amorțeală în talpa distală și degetele de la picioare. Neuropatia periferică simetrică difuză și mononevrita multiplex pot apărea la pacienții cu vasculită reumatoidă.

Compresia cordonului cervical poate rezulta din subluxația coloanei cervicale la nivelul articulației atlanto-axiale sau la nivel subaxial (Fig. 25.34). Subluxația atlanto-axială este o constatare comună în AR de lungă durată și se datorează eroziunii ligamentului transvers

din spatele unghiului odontoid. Dacă nu este recunoscută, poate duce la compresia cordonului sau la moarte subită în urma unei traume minore sau manipulări. Subluxația atlanto-axială trebuie suspectată la orice pacient cu RA care descrie un nou debut de cefalee occipitală, în special dacă simptomele de parestezie sau șoc electric sunt prezente în brațe. Debutul este adesea insidios, cu o pierdere subtilă a funcției care este inițial atribuită bolii active. Reflexele și puterea pot fi foarte greu de evaluat în prezența unei leziuni articulare marcate și, prin urmare, semnele senzoriale sau motorii superioare sunt cele mai importante. Pacienții cu compresie a măduvei spinării pot necesita stabilizare și fixare operativă, deși rezultatul este slab dacă pacientul are deja tetrapareză.

Alte complicatii

Amiloidoza este o complicație rară a bolii active prelungite și se prezintă de obicei cu sindrom nefrotic. Anemia microcitară poate apărea din cauza deficienței de fier care rezultă din pierderea de sânge gastrointestinală indusă de AINS, iar anemia normocromă, normocitară cu trombocitoză este prezentă în boala activă. Sindromul Felty este asocierea splenomegaliei si

neutropenie cu RA (caseta 25.56). Ambele pot apărea limfadenopatie generalizată și locală care afectează ganglionii care drenează articulațiile inflamate activ. Pacienții cu limfadenopatie persistentă ar trebui să fie biopsiați, deoarece există un risc crescut de limfom la pacienții cu RA de lungă durată.

Investigatii

Diagnosticul de PR se bazează pe motive clinice, dar investigațiile sunt utile în confirmarea diagnosticului și evaluarea activității bolii (Caseta 25.57). VSH și CRP sunt de obicei crescute, dar rezultatele normale nu exclud diagnosticul. ACPA sunt pozitive în aproximativ 70% din cazuri și sunt foarte specifice pentru RA, care apar la mulți pacienți înainte de debutul clinic al bolii. În mod similar, RF este pozitiv în aproximativ 70% din cazuri, multe dintre ele fiind de asemenea pozitive pentru ACPA. Titruri scăzute de FR se găsesc la aproximativ 10% din populația normală și în alte boli (p. 1067).

Examenul cu ultrasunete și RMN nu sunt necesare în mod obișnuit la pacienții cu semne clinice evidente. Valoarea lor principală este la pacienții cu simptome care sugerează o artrită inflamatorie, unde există incertitudine cu privire la prezența sinovitei. Ele sunt, de asemenea, un mijloc sensibil de detectare a eroziunilor timpurii. Radiografiile simple ale mâinilor, încheieturii mâinii și picioarelor au o valoare limitată în AR precoce, dar anumite modificări sunt caracteristice, inclusiv osteoporoza periarticulară și eroziunile articulare marginale. Principala indicație pentru radiografie este în evaluarea pacienților cu articulații problematice pentru a determina dacă s-au produs leziuni structurale semnificative. Pacienților care sunt suspectați de boală atlanto-axială trebuie efectuate radiografii laterale în flexie și extensie, iar gradul de compresie a cordonului trebuie stabilit prin RMN. La

pacienții cu chist Baker, ecografia poate fi necesară pentru a stabili diagnosticul, deoarece TVP și chistul Baker pot coexista.

Scorul DAS28 este utilizat pe scară largă pentru a evalua activitatea bolii, răspunsul la tratament și nevoia de terapie biologică. Aceasta implică numărarea numărului de articulații umflate și sensibile de la membrele superioare și genunchi și combinarea acestuia cu VSH-ul și evaluarea de către pacient a stării generale a sănătății sale.

Numărați numărul de îmbinări fragede

Numărați numărul de articulații umflate

Măsurați VSH-ul

Cereți pacientului să evalueze activitatea globală a artritei în ultima săptămână de la 0 (fără simptome) la 100 (foarte severă)

Introduceți datele într-un calculator online1 sau lucrați folosind o formulă2

1www.4s-dawn.com/DAS28.

2DAS28 = 0,56 x rădăcină pătrată (articulații sensibile) + 0,28 x rădăcină pătrată (articulații umflate) + 0,70 x loge (ESR) + 0,014 (scor global de activitate)

scară vizuală analogică, pentru a genera un scor numeric. Cu cât valoarea este mai mare, cu atât boala este mai activă (caseta 25.58).

management

Principalul tratament în PR constă în utilizarea timpurie a medicamentelor antireumatice modificatoare de boală cu molecule mici (DMARD) și a corticosteroizilor pentru inducerea remisiunii. Există dovezi că utilizarea timpurie a terapiei DMARD îmbunătățește rezultatul clinic în PR. Răspunsul parțial sau nerăspuns la terapia DMARD ar trebui să determine creșterea dozei sau utilizarea unui DMARD suplimentar, cu progresie la medicamente biologice dacă este necesar (Fig. 25.35). Monitorizarea regulată a terapiei DMARD este esențială din cauza riscului de toxicitate hepatică și hematologică. Unele DMARD sunt contraindicate în sarcină,

mai ales în timpul primului trimestru (Caseta 25.59). Pacientele care doresc să rămână gravide trebuie sfătuite să întrerupă tratamentul cu DMARD în timp ce încearcă să rămână însărcinate. Deoarece RA suferă aproape întotdeauna remisie în timpul sarcinii, este de

obicei posibil să se gestioneze starea fără terapie DMARD în această perioadă. Detaliile privind regimurile de dozare, toxicitatea și cerințele de monitorizare sunt prezentate în Caseta 25.60.

Medicamente antireumatice modificatoare ale bolii

Metotrexat

Metotrexatul este DMARD de ancorare în RA. De obicei, se administrează ca doză orală săptămânală inițială de 7,5-10 mg și aceasta este crescută în trepte de 2,5 mg la fiecare 2-4 săptămâni până când apar beneficii sau toxicitatea este limitativă. Doza maximă recomandată este de 25 mg. Beneficiile metotrexatului încep de obicei să apară în decurs de 1-2 luni, dar ar trebui să se efectueze un curs de 6 luni înainte de a concluziona că a fost ineficient. Cele mai frecvente efecte adverse sunt greața, vărsăturile și starea de rău în 24-48 de ore de la administrare. Pacienții care suferă de acestea pot fi uneori tratați cu succes cu metotrexat subcutanat. Acidul folic (5 mg/săptămână) reduce incidența efectelor adverse fără a reduce eficacitatea. Pacienții trebuie avertizați cu privire la interacțiunea medicamentoasă cu sulfonamidele și să evite excesul de alcool, care crește hepatotoxicitatea metotrexatului. Toxicitatea pulmonară acută (pneumonită) este rară, dar poate apărea în orice moment în timpul tratamentului. Prin urmare, pacienții trebuie avertizați să solicite sfaturi din timp dacă dezvoltă orice simptome respiratorii noi. Metotrexatul trebuie oprit imediat dacă se suspectează pneumonită și trebuie administrate doze mari de steroizi.

Sulfasalazina

Sulfasalazina (SSZ) este utilizată pe scară largă, atât singură, cât și în combinație cu metotrexat și alte medicamente. Mecanismul de acțiune este incomplet înțeles. Greața și intoleranța gastrointestinală sunt principalele efecte adverse. Doza inițială uzuală este de 500 mg pe zi, crescând treptat până la o doză de întreținere de 2-4 g/zi. Pacientul trebuie avertizat cu privire la posibila colorare portocalie a urinei și a lentilelor de contact. Trebuie efectuată monitorizarea toxicității hepatice și hematologice.

Hidroxiclorochina

Hidroxiclorochina se administrează în doză de 400 mg pe zi, de obicei în combinație cu alte DMARD. Toxicitatea oculară poate apărea la utilizarea pe termen lung din cauza leziunilor retinei. Este obișnuit să se verifice acuitatea vizuală înainte de a începe tratamentul și să se repete periodic acest lucru în timp ce tratamentul este continuat.

Leflunomidă

Leflunomida poate fi utilizată singură sau în combinație cu alte medicamente. Acționează prin inhibarea proliferării și activării limfocitelor. Este de obicei bine tolerat și are o toxicitate scăzută a măduvei, dar poate provoca disfuncție hepatică. Doza uzuală de întreținere este de 10-20 mg/zi. Este posibil să se administreze o doză de încărcare de 100

mg în 3 zile consecutive la începutul tratamentului, dar aceasta este rar utilizată în practica clinică de rutină. Trebuie efectuată monitorizarea toxicității hepatice și hematologice.

Aur, penicilamină și ciclosporină A

Acestea sunt folosite doar ocazional datorită disponibilității medicamentelor cu un profil risc-beneficiu mai bun. Aurul (aurotiomalatul de sodiu) se administrează prin injecție intramusculară profundă de 50 mg după o doză de testare inițială de 10 mg. Tratamentul se continuă săptămânal timp de până la 6 luni până la obținerea beneficiului, când frecvența este redusă la două săptămâni și apoi lunar. Penicilamina se administrează într-o doză inițială de 125-250 mg pe zi, pe stomacul gol, și se crește în trepte de 125 mg la fiecare 6 săptămâni până când apar beneficii sau apar efecte adverse. Ciclosporina A inhibă diviziunea și activarea limfocitelor. Se administreaza in doza de 150-300 mg/zi cu monitorizarea tensiunii arteriale si a functiei renale.

Corticosteroizi

Corticosteroizii sistemici au activitate de modificare a bolii, dar rolul lor principal este în inducerea remisiunii la pacienții cu RA precoce care încep tratamentul DMARD sintetic. Au fost utilizate diferite regimuri, dar există puține dovezi care să sugereze că unul este superior celuilalt. O strategie este de a administra o doză mare de prednisolon oral inițial (60 mg pe zi) și de a reduce și opri aceasta treptat pe o perioadă de 3 luni, pe măsură ce DMARD începe să își facă efectul. O altă doză este de a folosi prednisolon în doză mică (5-10 mg pe zi, timp de 6-24 luni) sau de a administra injecții intramusculare de metilprednisolon sau triamcinolon la fiecare 6-8 săptămâni. Steroizii intramusculari sunt adesea utilizați pentru a trata crizele de activitate a bolii la pacienții care sunt stabiliți sub terapie DMARD. Corticosteroizii intraarticulari sunt indicați în primul rând atunci când există una sau două „articulații cu probleme” cu sinovită persistentă, în ciuda controlului general bun al bolii. Deși corticosteroizii sunt foarte utili, au și efecte adverse semnificative (p. 776). În contextul RA, osteoporoza este probabil cea mai importantă, deoarece aceasta este o complicație cunoscută a RA, chiar și în absența terapiei cu corticosteroizi. În consecință, scanarea DEXA urmată de protecția osoasă ar trebui luată în considerare la orice pacient cu RA care se preconizează că va lua mai mult de 7,5 mg prednisolon pe zi timp de mai mult de 3 luni.

Terapii biologice

Utilizarea agenților biologici (adesea prescurtați la „biologici”) este rezervată pentru tratamentul pacienților care au o activitate mare a bolii, în ciuda faptului că au avut un proces adecvat de DMARD tradiționale. Acești agenți sunt direcționați către citokine specifice și alte molecule de suprafață celulară care reglează răspunsul imun. Deși în general bine tolerate, terapiile biologice cresc riscul de infecții grave din cauza suprimării răspunsului imun. Deși tratamentul biologic este mai eficient decât terapia DMARD standard, costurile tratamentului sunt semnificativ mai mari. Din acest motiv, multe țări au stabilit linii directoare care restricționează utilizarea acestora. Recomandările actuale din Marea Britanie sunt că terapia biologică trebuie inițiată numai în RA activă (DAS28 > 5,1; p.

1100) atunci când un studiu adecvat cu cel puțin două alte DMARD (inclusiv metotrexat) a eșuat. Detalii despre agenții individuali, mecanismele lor de acțiune și toxicitatea lor sunt prezentate în caseta 25.61.

Terapia anti-TNF

Terapia anti-TNF este medicamentul biologic de primă linie în PR. Mai mulți agenți sunt disponibili, după cum este rezumat în Caseta 25.61. Cu excepția infliximabului, care trebuie prescris împreună cu metotrexat pentru a reduce riscul de apariție a anticorpilor neutralizanți, acești agenți pot fi utilizați ca monoterapie. În practica clinică, totuși, majoritatea sunt prescrise concomitent cu metotrexat, deoarece acesta este mai eficient. Principalele efecte adverse sunt infecțiile grave

și reactivarea tuberculozei latente. Există dovezi că blocarea TNF poate crește riscul unor afecțiuni maligne, în special a carcinomului bazocelular al pielii și că poate accelera progresia cancerului la pacienții cu boală malignă anterioară. În schimb, riscul de boală vasculară la pacienții cu RA pare să fie redus prin terapia anti-TNF.

Rituximab

Rituximab este un anticorp îndreptat împotriva receptorului CD20, care este exprimat pe limfocitele B și celulele plasmatice imature. Se administrează prin două perfuzii intravenoase, la distanță de 2 săptămâni, de obicei în combinație cu corticosteroizi intravenos. Determină epuizarea celulelor B periferice și sinoviale, care se menține timp de câteva luni după administrare. Tratamentul se repetă de obicei atunci când semnele de ameliorare dispar (de la 6 luni la 1 an). Este utilizat în principal în tratamentul pacienților cu RA rezistentă care nu au răspuns la blocarea TNF.

Abatacept

Abatacept este un agent în care domeniul Fc al IgG este fuzionat cu domeniul extracelular al CTLA4. Acesta blochează interacțiunea dintre CD28 și CD80/86 care este necesară pentru activarea completă a celulelor T după prezentarea antigenului de către celulele dendritice sau macrofage. Abatacept are un profil bun de siguranță și este la fel de eficient ca terapia anti-TNF la pacienții biologic naivi care nu răspund la terapia DMARD convențională.

tocilizumab

Acest agent este un anticorp îndreptat împotriva receptorului IL-6 și este autorizat pentru tratamentul artritei reumatoide. Împiedică IL-6 să își activeze receptorul în membrana sinovială și în alte țesuturi, cum ar fi ficat și mușchi. Are o eficacitate similară cu terapia anti-TNF și este autorizată pentru utilizare ca monoterapie sau în combinație cu metotrexat. Efectele adverse includ leucopenia, hipercolesterolemia și un risc crescut de infecții. Este utilizat în general ca tratament de linia a doua la pacienții care nu au răspuns la terapia anti-

TNF, cu excepția celor care au intoleranță la metotrexat, caz în care este utilizat ca tratament de primă linie.

Anakinra

Anakinra este un receptor momeală pentru IL-1. Are o anumită activitate în PR, dar este rar utilizat, deoarece pare a fi mai puțin eficient decât alte medicamente biologice.

Alte tratamente

Chirurgie

Sinovectomia încheieturii mâinii sau a învelișurilor de tendon ale mâinilor poate fi necesară pentru ameliorarea durerii sau pentru a preveni ruptura tendonului atunci când intervențiile medicale au eșuat. În etapele ulterioare, când a avut loc afectarea articulației, poate fi necesară osteotomia, artrodeza sau artroplastia (vezi Caseta 25.35, p. 1080).

Măsuri generale

Trebuie urmate principiile generale prezentate la pagina 1077. Repaus fizic, analgezice și AINS pot fi necesare pentru a controla simptomele. Exercițiile pasive și măsurile de protecție a articulațiilor ar trebui încurajate cu scopul de a conserva funcția în articulațiile afectate. În timpul tratamentului, evaluarea periodică a activității bolii, a progresiei și a dizabilității este esențială. În marea majoritate, managementul se bazează pe pacientul ambulatoriu sau pe zi, dar internarea în spital poate fi utilă la pacienții cu boală foarte activă pentru o perioadă de repaus la pat, injecții articulare multiple, atele, hidroterapie regulată, fizioterapie și educație.

ARTRITĂ IDIOPATICĂ JUVENILĂ

Artrita inflamatorie apare rar la copii. Sunt recunoscute mai multe subtipuri distincte (caseta 25.62). Artrita idiopatică juvenilă sistemică (JIA; cunoscută anterior ca

fj|) 25.63 Artrita idiopatică juvenilă la adolescență

Uveita: poate fi silențioasă din punct de vedere clinic și persistă până la vârsta adultă, necesitând screening-ul de rutină pentru implicarea ochilor.

Persistența la vârsta adultă: persistă în 50% din cazuri, mai ales în bolile sistemice, necesitând urmărire pe termen lung.

Reducerea maximă a masei osoase: frecventă în poliartrită și JIA sistemică, dar puține date despre riscul de fractură și baza de dovezi pentru tratament este slabă

Medicamente biologice: eficiente în JIA, dar siguranța pe termen lung rămâne neclară.

Boala Still) este o tulburare sistemică caracterizată prin febră, erupții cutanate, artrită, hepatosplenomegalie și serozită în asociere cu o creștere a VSH și CRP. Testele cu autoanticorpi sunt negative.

Oligoartrita este cea mai frecventă formă, reprezentând aproximativ 60% din cazuri. Sunt recunoscute două subtipuri, în funcție de gradul de implicare, dar probabil fac parte dintr-un singur spectru de boală. AJI oligoarticulară este mai frecventă la femei și tinde să afecteze articulațiile mari într-un model asimetric. Există o asociere cu uveita și mulți pacienți sunt ANA-pozitivi. Poliartrita factor reumatoid negativ este o formă eterogenă. Unii pacienți sunt ANA-pozitivi și aceștia reprezintă probabil un subtip de AJI oligoarticulară cu implicare articulară mai extinsă. Alți pacienți prezintă boală poliarticulară care este similară cu RA seronegativă la adulți. De asemenea, apar forme juvenile de spondilită anchilozantă și artrită psoriazică.

Pacienții cu AJI trebuie îndrumați către un reumatolog pediatru. Principiile de management sunt similare cu cele din boala inflamatorie a adulților, iar corticosteroizii și metotrexatul sunt necesari pentru JIA sistemică. Studiile recente indică faptul că blocanții TNF, inhibitorii IL-1 și tocilizumab pot fi, de asemenea, eficace. Steroizii și metotrexatul sunt, de asemenea, indicați pentru JIA oligoarticulară și poliarticulară, cu progresie la terapia anti-TNF la respondenții slabi.

Prognosticul oligoartritei este bun și la mulți pacienți starea se rezolvă la pubertate. AJI poliarticulară și sistemică au totuși un prognostic mai prost, iar în aproximativ 50% din cazuri boala rămâne activă până la vârsta adultă, necesitând o urmărire extinsă de către serviciile de reumatologie pentru adulți. Problemele comune întâlnite în timpul tranziției pacienților pediatrici la vârsta adultă sunt prezentate în Caseta 25.63.

Boala Still cu debut la adult

Aceasta este o afecțiune inflamatorie sistemică rară de cauză necunoscută, similară cu artrita idiopatică juvenilă, care se prezintă cu febră intermitentă, erupții cutanate și artralgie. Pot fi prezente splenomegalie, hepatomegalie și limfadenopatie. Investigațiile arată în mod obișnuit dovezi ale unui răspuns în fază acută, cu o creștere semnificativă a feritinei serice. Testele pentru RF și ANA sunt negative. Majoritatea pacienților răspund la corticosteroizi, dar DMARDs pot fi, de asemenea, necesari ca agenți care economisesc steroizi. Rapoartele anecdotice indică faptul că anakinra (p. 1103), terapia anti-TNF și tocilizumab pot fi de ajutor la pacienții cu boală rezistentă, dar niciuna dintre acestea nu a fost testată într-un studiu randomizat.

SPONDILOARTROPATII SERONEGATIVE

Acestea cuprind un grup de boli inflamatorii articulare înrudite, care prezintă o suprapunere considerabilă a caracteristicilor lor clinice și o asociere imunogenetică comună cu antigenul HLA-B27 (Casa 25.64). Acestea includ:

spondilită anchilozantă

spondiloartrita axiala

artrita reactivă, inclusiv sindromul Reiter

artrita psoriazica

artropatie asociată cu boala inflamatorie intestinală.

Sinovita este nespecifică și adesea nu se poate distinge de PR. Cu toate acestea, trăsătura distinctivă a acestui grup de boli este gradul marcat de inflamație extrasinovială, în special a entezei dar și a capsulei articulare, periostului, cartilajului și osului subcondral. Există o asociere izbitoare cu purtarea alelei HLA-B27, în special pentru spondilita anchilozantă (> 95%) și artrita reactivă (90%), și în special asociată cu sacroiliită, uveită sau balanită. Înțelegerea cauzei este incompletă, dar se crede că un răspuns aberant la infecție este implicat la indivizii predispuși genetic. În unele situații, poate fi identificat un organism declanșator, ca în artrita reactivă în urma dizenteriei bacteriene sau a uretritei chlamidiene, dar în altele declanșatorul de mediu rămâne obscur. Agruparea familială nu numai că este comună afecțiunii specifice care apare la probanda, dar se poate extinde și la alte boli din grupul spondiloartopatiei seronegative.

25.64 Caracteristici clinice comune spondiloartritei seronegative

Oligoartrita inflamatorie asimetrică (membrul inferior > superior)

Sacroiliita și spondilita inflamatorie

Entezită inflamatorie

Tendința de agregare familială

RF și AcPA negative

Absența nodulilor și a altor caracteristici extraarticulare ale PR • Caracteristici extraarticulare suprapuse tipice:

Inflamația mucoasei: conjunctivită, ulcerație bucală, uretrita, prostatita, ulcerație intestinală

Leziuni pustuloase ale pielii și distrofie unghială Uveită anterioară

Fibroza rădăcinii aortice (incompetență aortică, defecte de conducere)

Eritem nodos

Spondilita anchilozantă

Spondilita anchilozantă (SA) se caracterizează printr-o artrită inflamatorie cronică care afectează predominant articulațiile sacroiliace și coloana vertebrală, care poate evolua către fuziunea osoasă a coloanei vertebrale. Debutul este de obicei între 20 și 30 de ani, cu o preponderență masculină de aproximativ 3: 1. În Europa, mai mult de 90% dintre cei afectați sunt HLA-B27-pozitivi. Prevalența generală este mai mică de 0,5% în majoritatea populațiilor. Peste 75% dintre pacienți sunt capabili să rămână în muncă și să se bucure de o bună calitate a vieții. Chiar dacă se dezvoltă anchiloză severă, limitarea funcțională poate să nu fie marcată atâta timp cât coloana vertebrală este fuzionată într-o postură erectă.

Fiziopatologia

Se crede că spondilita anchilozantă provine dintr-o interacțiune încă prost definită între agenții patogeni de mediu și sistemul imunitar al gazdei la indivizii susceptibili genetic. Creșterea transportului fecal de Klebsiella aerogenes apare la pacienții cu SA stabilită și poate fi asociată cu exacerbarea bolii atât a articulațiilor, cât și a ochilor. Alterările mai largi ale mediului microbian intestinal uman sunt din ce în ce implicate, ceea ce ar putea duce la niveluri crescute de citokine circulante, cum ar fi IL-23, care pot activa celulele T enteziale sau sinoviale. Molecula HLA-B27 în sine este implicată prin funcția sa de prezentare a antigenului (este o moleculă MHC de clasa I) sau datorită înclinației sale de a forma homodimeri care activează leucocitele. Moleculele HLA-B27 pot, de asemenea, să se plieze greșit, provocând stres crescut la reticulul endoplasmatic. Acest lucru ar putea duce la eliberarea de citokine inflamatorii de către macrofage și celulele dendritice, declanșând astfel o boală inflamatorie.

Caracteristici clinice

Caracteristica cardinală este durerea lombară și rigiditatea dimineață devreme, cu radiații la fese sau coapsele posterioare. Simptomele sunt agravate de inactivitate și ameliorate prin mișcare. Boala tinde să urce lent, implicând în cele din urmă întreaga coloană, deși unii pacienți prezintă simptome ale coloanei toracice sau cervicale. Pe măsură ce boala progresează, coloana vertebrală devine din ce în ce mai rigidă pe măsură ce apare anchiloza. Osteoporoza secundară a corpurilor vertebrale

Uveita anterioară (25%) și conjunctivită (20%)

Prostatita (80% bărbați): de obicei asimptomatică

Boala cardiovasculară

Incompetență aortică

Incompetență mitrală

Defecte de conducere cardiacă

Pericardită

amiloidoza

Fibroza pulmonară atipică a lobului superior

apare frecvent, ceea ce duce la un risc crescut de fractură vertebrală.

Semnele fizice timpurii includ o gamă redusă de mișcări ale coloanei lombare în toate direcțiile și durere la stresul sacroiliac. Pe măsură ce boala progresează, rigiditatea crește pe toată coloana vertebrală și expansiunea toracică devine restricționată. Fuziunea coloanei vertebrale variază în amploarea sa și în majoritatea cazurilor nu provoacă o deformare de flexie grosolană, dar câțiva pacienți dezvoltă cifoză marcată a coloanei dorsale și cervicale care poate interfera cu vederea înainte. Acest lucru se poate dovedi incapacitant, mai ales atunci când este asociat cu contracturi fixe de flexie ale șoldurilor sau genunchilor. Durerea toracică pleuritică agravată de respirație este frecventă și rezultă din afectarea articulației costovertebrale. Fasciita plantară, tendinita lui Ahile și sensibilitatea peste proeminențe osoase, cum ar fi creasta iliacă și trohanterul mare, toate pot apărea, reflectând inflamația la locurile de inserție a tendonului (entezită).

Până la 40% dintre pacienți au și artrită periferică. Aceasta este de obicei asimetrică, afectând articulațiile mari, cum ar fi șoldurile, genunchii, gleznele și umerii. În aproximativ 10% din cazuri, implicarea unei articulații periferice poate antedata simptomele coloanei vertebrale, iar în alte 10%, simptomele încep în copilărie, ca în sindromul de artrită juvenilă idiopatică oligoarticulară.

Oboseala este o plângere majoră și poate rezulta atât din întreruperea cronică a somnului din cauza durerii, cât și din inflamația sistemică cronică cu efecte directe ale citokinelor inflamatorii asupra creierului. Uveita anterioară acută este cea mai frecventă caracteristică extraarticulară, care precedă ocazional boala articulară. Alte caracteristici extraarticulare sunt observate ocazional, dar sunt rare (Casa 25.65). Activitatea bolii în SA poate fi evaluată prin Indicele de activitate a bolii cu spondilita anchilozantă din baie (BASDAI), un chestionar în care pacienții și medicul lor evaluează severitatea diferitelor simptome (Caseta 25.66). Acest lucru este important în evaluarea eligibilității pentru tratamentul biologic. Criteriile pentru diagnosticul SA clasică și spondiloartropatia axială (SpA) sunt prezentate în Caseta 25.67. Criteriile pentru SpA axială au fost dezvoltate pentru a ține cont de faptul că razele X pot fi normale la pacienții cu SA precoce.

Investigatii

În SA stabilită, radiografiile articulației sacroiliace arată neregularitatea și pierderea marginilor corticale, lărgirea spațiului articular și ulterior scleroză, îngustarea spațiului articular și fuziunea. Radiografia laterală a coloanei vertebrale toraco-lombare poate arăta „pătratarea" anterioară a vertebrelor din cauza eroziunii și sclerozei colțurilor anterioare și a periostita a taliei. Sindesmofiții de legătură pot fi, de asemenea

văzut. Acestea sunt zone de calcificare care urmează fibrele cele mai exterioare ale inelului (Fig. 25.36). În boala avansată, osificarea ligamentului longitudinal anterior și fuziunea articulației fațetale pot fi, de asemenea, vizibile. Combinația acestor caracteristici poate duce la coloana vertebrală tipică „bambus" (Fig. 25.37). Modificări erozive pot fi observate în simfiza pubiană, tuberozitățile ischiatice și articulațiile periferice. Osteoporoza și luxația atlanto-axială pot apărea ca caracteristici tardive. Pacienții cu boală precoce pot avea radiografii normale, iar dacă suspiciunea clinică este mare, trebuie efectuat RMN. Acesta este mult mai sensibil pentru detectarea sacroiliitei precoce decât radiografia (Fig. 25.38) și poate detecta, de asemenea, modificări inflamatorii la nivelul coloanei lombare.

25.67 Criterii de diagnostic pentru spondilita anchilozantă și spondiloartrita axială

Fig. 25.36 Modificări cu raze X în spondiloartropatii. A] Sindesmofite marginale simetrice fine tipice spondilitei anchilozante (săgeată). B] Sindesmofite nemarginale grosiere, asimetrice, tipice spondilitei psoriazice/Reiter (săgeată).

perioade prelungite de inactivitate cu pauze regulate. Înotul este un exercițiu ideal. Trebuie evitată postura proastă. AINS și analgezicele sunt adesea eficiente în ameliorarea simptomelor și pot modifica evoluția de bază a bolii. Un AINS cu acțiune prelungită pe timp de noapte este util pentru ameliorarea rigidității dimineții. Artrita periferică poate fi tratată cu metotrexat sau sulfasalazină, dar aceste medicamente nu au niciun efect asupra bolii axiale. Terapia anti-TNF trebuie luată în considerare la pacienții care sunt controlați inadecvat prin terapia standard cu un scor BASDAI > 4,0 și un scor al durerii spinale > 4,0. Terapia anti-TNF îmbunătățește frecvent simptomele, dar nu s-a demonstrat că previne anchiloza sau modifică istoria naturală a bolii. Alte intervenții biologice care utilizează agenți dezvoltați pentru RA au fost dezamăgitoare, sugerând diferențe fundamentale în patogeneza bolii.

Injecțiile locale cu corticosteroizi pot fi utile pentru fasciita plantară persistentă, alte entezopatii și artrita periferică. Corticosteroizii orali pot fi necesari pentru uveita acută, dar nu ajută la bolile coloanei vertebrale. Restricția severă de șold, genunchi sau umăr poate necesita intervenție chirurgicală. Artroplastia totală de șold a eliminat în mare măsură necesitatea unei intervenții chirurgicale dificile a coloanei vertebrale la cei cu deformări avansate.

Artrita reactivă (cunoscută anterior ca boala Reiter) este predominant o boală a bărbaților tineri, cu o preponderență masculină de 15: 1. Este cea mai frecventă cauză de artrită inflamatorie la bărbații cu vârsta cuprinsă între 16-35 de ani, dar poate apărea la orice vârstă. Între 1 și 2% dintre pacienții cu uretrita nespecifică consultați la clinicile de medicină genito-urinară au artrită reactivă (p. 415). În urma unei epidemii de dizenterie Shigella, 20% dintre bărbații HLA-B27-pozitivi au dezvoltat artrită reactivă. Artrita reactivă se poate prezenta cu triada descrisă în Caseta 25.68, dar mulți pacienți prezintă numai artrită.

Caracteristici clinice

Debutul este de obicei acut, cu o oligoartrită inflamatorie care este asimetrică și vizează articulațiile membrelor inferioare, cum ar fi genunchii, gleznele, mijlocul tarsian și articulațiile MTP. Ocazional se prezintă cu o singură articulație

Triada clasică*

ESR și CRP sunt de obicei crescute în boala activă, dar pot fi normale. Testarea pentru HLA-B27 poate fi utilă, în special la pacienții cu dureri de spate sugestive pentru o cauză inflamatorie, atunci când alte investigații au dat rezultate echivoce. Autoanticorpii precum RF, ACPA și ANA sunt negativi.

management

Scopurile managementului sunt ameliorarea durerii și rigidității, menținerea unei game maxime de mobilitate a scheletului și evitarea dezvoltării deformărilor. Educația și activitatea fizică adecvată sunt pietrele de temelie ale managementului. La începutul bolii, pacienții trebuie învățați să efectueze zilnic exerciții de extensie a spatelui, inclusiv o rutină de „încălzire" de dimineață și să pună punct

Uretrita nespecifică

Conjunctivită (~50%)

Caracteristici suplimentare extra-articulare

Balanita circulară

(20-50%)

Keratoderma blennorrhagica (15%)

Precipitat de

Dizenterie bacteriană, în principal Salmonella, Shigella, Campylobacter sau Yersinia

Infecție dobândită sexual cu Chlamydia

„Formele incomplete cu doar una sau două din triada clasică sunt mai frecvente decât sindromul complet.

implicare și nicio istorie clară a unui declanșator infecțios. Pot exista tulburări sistemice considerabile, cu febră și scădere în greutate. Pot fi prezente și tendinita lui Ahile sau fasciita plantară. Primul atac de artrită este de obicei autolimitat, dar artrita recurentă sau cronică se dezvoltă la mai mult de 60% dintre pacienți, iar aproximativ 10% au încă boala activă la 20 de ani de la prezentarea inițială. Durerea lombară și rigiditatea sunt frecvente și 15-20% dintre pacienți dezvoltă sacroiliită. Spondilita, artrita erozivă cronică, artrita acută recurentă și uveita sunt cauzele majore ale morbidității pe termen lung.

Pot apărea mai multe caracteristici extraarticulare (vezi Caseta 25.68). Balanita circinată începe ca vezicule pe marginea coronală a prepuțului și a glandului penisului, apoi se rupe pentru a forma eroziuni superficiale cu eritem înconjurător minim, unele unindu-se pentru a da un model circular. Leziunile sunt adesea nedureroase și pot scăpa de observație. Keratoderma blennorrhagica începe ca niște vezico-papule discrete, ceroase, galben-brun, cu margini descuamante, ocazional unindu-se pentru a forma plăci mari cruste. Palmele și tălpile sunt afectate în special, dar se poate răspândi la scrot, scalp și trunchi. Aceste leziuni nu se pot distinge de psoriazisul pustular. Distrofia unghiei cu hiperkeratoza subunguala este frecventa si nu se poate distinge de distrofia psoriazica a unghiilor. Ulcerele bucale se manifestă sub formă de pete roșii și superficiale, nedureroase, pe limbă, gura gurii, mucoasa bucală și buze, care durează doar câteva zile. Conjunctivita poate însoți primul episod acut. Uveita este rară la primul atac, dar apare la 30% dintre pacienții cu artrită recurentă sau cronică.

Alte complicații sunt rare, dar includ incompetență aortică, defecte de conducere, pleuropericardită, neuropatie periferică, convulsii și meningoencefalită.

Investigatii

Diagnosticul se pune de obicei clinic, dar poate fi necesară aspirația articulară pentru a exclude artrita cu cristale și infecția articulară. Lichidul sinovial este bogat în leucocite și poate conține macrofage multinucleate (celule Reiter). VSH și CRP sunt crescute în timpul unui atac acut. Uretrita poate fi confirmată în „testul cu două sticlă" prin demonstrarea firelor mucoide în primul eșantion de gol care se elimină în al doilea. Tampoanele vaginale mari pot dezvălui Chlamydia pe cultură. Cu excepția artritei post-Salmonella, culturile de scaun sunt de obicei negative în momentul în care artrita apare, dar testele de aglutinină serică pot ajuta la confirmarea dizenteriei anterioare. RF, ACPA și ANA sunt negative.

În bolile cronice sau recurente, razele X arată osteoporoză periarticulară, îngustarea spațiului articular și eroziuni proliferative. O altă trăsătură caracteristică este periostita, în special a metatarsienilor, falangelor și pelvisului, și pinteni calcaneani mari, „pufoși". Spre deosebire de SA, sacroileita radiografică este adesea asimetrică și uneori unilaterală, iar sindesmofitele sunt predominant grosiere și asimetrice, extinzându-se adesea dincolo de contururile inelarului („non-marginal") (vezi Fig. 25.36B). Modificările cu raze X la nivelul articulațiilor periferice și ale coloanei vertebrale sunt identice cu cele din psoriazis.

management

Atacul acut trebuie tratat cu repaus, AINS orale și analgezice. Steroizi intraarticulari pot fi necesari la pacientii cu sinovita severa. Uretrita nespecifică cu chlamydia este de obicei tratată cu un curs scurt de doxiciclină sau o singură doză de azitromicină, iar acest lucru poate reduce frecvența artritei în cazurile dobândite pe cale sexuală. Tratamentul cu DMARD trebuie luat în considerare pentru pacienții cu simptome persistente marcate, artrită recurentă sau keratodermia blennorhagica severă. Uveita anterioară este o urgență medicală care necesită corticosteroizi topici, subconjunctivali sau sistemici.

Artrita psoriazica

Artrita psoriazica (APs) apare la 7-20% dintre pacientii cu psoriazis si pana la 0,6% din populatia generala. Debutul este de obicei între 25 și 40 de ani. Majoritatea pacienților (70%) au psoriazis preexistent, dar în 20% artrita precede apariția bolii de piele. Ocazional, artrita și psoriazisul se dezvoltă sincron.

Caracteristici clinice

Prezentarea este cu durere și umflături care afectează articulațiile și entezele. Sunt recunoscute mai multe modele de implicare articulară, dar cursul este în general unul de exacerbare intermitentă urmată de perioade diferite de remisie completă sau aproape completă. Artrita distructivă și dizabilitatea sunt mai puțin frecvente, cu excepția cazului de artrită mutilans.

Oligoartrita inflamatorie asimetrică afectează aproximativ 40% dintre pacienți și adesea se prezintă brusc cu o combinație de sinovită și inflamație periarticulară adiacentă. Acest lucru apare cel mai caracteristic la mâini și picioare, când sinovita de la un deget sau de la picior este cuplată cu tenosinovită, entezită și inflamația țesutului intermediar pentru a da o „cifra de cârnați" sau dactilită (Fig. 25.39A). Articulațiile mari, cum ar fi genunchiul și glezna, pot fi, de asemenea, implicate, uneori cu efuzii foarte mari.

Poliartrita simetrică apare în aproximativ 25% din cazuri. Predomină la femei și poate să semene puternic cu PR, cu implicarea simetrică a articulațiilor mici și mari atât la membrele superioare, cât și la cele inferioare. Nodulii și alte caracteristici extraarticulare ale PR sunt absente, iar artrita este în general mai puțin extinsă și mai benignă. O mare parte din deformarea mâinii rezultă adesea din tenosinovite și contracturi ale țesuturilor moi.

Artrita IPJ distală este un model neobișnuit, dar caracteristic, care afectează mai des bărbații decât femeile. Acesta vizează articulațiile DIP ale degetelor și țesuturile periarticulare din jur, aproape invariabil cu distrofie unghială însoțitoare (Fig. 25.39B).

Spondilita psoriazica prezinta un tablou clinic asemanator cu SA dar cu implicare mai putin severa. Poate apărea singură sau cu oricare dintre celelalte modele clinice descrise mai sus și este de obicei unilaterală sau asimetrică ca severitate.

Artrita mutilantă este o artrită erozivă deformantă care vizează degetele de la mâini și de la picioare, care apare în 5% din cazurile de AP. Distrugerea proeminentă a cartilajului și osului are ca rezultat o instabilitate marcată. Pielea încapsulată pare invaginată și „telescopată" („main en lorgnette"), iar degetul poate fi tras înapoi la lungimea inițială.

Fig. 25.39 Artropatie psoriazică. A] Degetul mijlociu „carnat" al unui pacient cu artrită psoriazică. B] Model tipic de articulație interfalangiană distală cu distrofie unghială însoțitoare (pitting și onicoliză).

Modificările unghiilor includ pitting, onicoliza, hiperkeratoza subunguală și crestatura orizontală. Ele se găsesc la 85% dintre cei cu APs și doar 30% dintre cei cu psoriazis necomplicat și pot apărea în absența bolilor de piele. Erupția caracteristică a psoriazisului (p. 1286) poate fi răspândită sau limitată la nivelul scalpului, despicatură natală și ombilic, unde este ușor de trecut cu vederea. Conjunctivita poate apărea, în timp ce uveita este limitată în principal la indivizii HLA-B27-pozitivi cu sacroiliită și spondilită.

Investigatii

Diagnosticul se pune pe criterii clinice. Autoanticorpii sunt în general negativi și reactanții de fază acută, cum ar fi ESR și CRP, sunt crescuti doar la o proporție dintre pacienții cu boală activă. Razele X pot fi normale sau pot prezenta modificări erozive cu îngustarea spațiului articular. Caracteristicile care favorizează APs față de RA includ distribuția caracteristică (vezi Fig 25.9, p. 1070) a eroziunilor proliferative cu formare osoasă marcată de noi, absența osteoporozei periarticulare și a osteosclerozei. Imagistica scheletului axial dezvăluie adesea trăsături similare cu cele din artrita reactivă cronică, cu sindesmofite grosiere, asimetrice, nemarginale și sacroiliită asimetrică. RMN și ultrasunete cu power Doppler sunt din ce în ce mai folosite pentru a detecta inflamația sinovială și inflamația la nivelul entezelor.

management

Terapia cu AINS și analgezice poate fi suficientă pentru a controla simptomele bolii ușoare. Injecțiile intraarticulare cu steroizi pot controla sinovita în articulațiile cu probleme. Atelele și repausul prelungit trebuie evitate din cauza tendinței la anchiloză fibroasă și osoasă. Pacienților cu spondilită trebuie să li se prescrie același regim de exerciții și postură ca și în AS.

Terapia cu DMARD trebuie luată în considerare pentru sinovita persistentă care nu răspunde la tratamentul conservator. Metotrexatul este medicamentul de primă alegere, deoarece poate ajuta, de asemenea, psoriazisul cutanat, dar și alte DMARD pot fi eficiente, inclusiv sulfasalazina, ciclosporina și leflunomida. Monitorizarea DMARD trebuie să aibă loc cu o atenție deosebită funcției hepatice, deoarece anomaliile sunt frecvente în APs. Hidroxiclorochina este în general evitată, deoarece poate provoca reacții cutanate exfoliative. Tratamentul anti-TNF trebuie luat în considerare pentru pacienții cu sinovită activă care răspund inadecvat la DMARD standard. Acest lucru este eficient atât pentru PsA, cât și pentru psoriazis. Alte tratamente biologice, cum ar fi ustekinumab, sunt în curs de

dezvoltare, care vizează receptorul IL-12/23. Ustekinumabul este foarte eficient în tratamentul bolii de piele psoriazice și este adesea eficient în APs.

Retinoidul acitretin (p. 1267) este eficient pentru leziunile pielii și, din punct de vedere anecdotic, poate ajuta și la artrita, dar este teratogen, așa că trebuie evitat la femeile tinere. De asemenea, provoacă reacții adverse mucocutanate, hiperlipidemie, mialgii și calcifiere extraspinală. Fotochimioterapia cu metoxipsoralen și lumină ultravioletă cu undă lungă (psoralen + UVA, PUVA) este utilizată în primul rând pentru bolile de piele, dar poate ajuta și pe cei cu exacerbări sincrone ale artritei inflamatorii.

Artrita enteropatică

O oligoartrita inflamatorie acuta apare la aproximativ 10% dintre pacientii cu colita ulcerativa si 20% dintre cei cu boala Crohn. Afectează predominant articulațiile mari ale membrelor inferioare (genunchi, glezne, șolduri), dar pot fi implicate și încheieturile mâinilor și articulațiile mici ale mâinilor și picioarelor. Artrita coincide de obicei cu exacerbări ale bolii intestinale de bază și, uneori, este însoțită de ulcere bucale aftoase, iriță și eritem nodos. Se îmbunătățește cu tratamentul eficient al bolii intestinale și poate fi vindecat prin colectomie totală la pacienții cu colită ulceroasă. Pacienții cu boală inflamatorie intestinală pot dezvolta și sacroiliită (16%) și SA (6%), care sunt identice clinic și radiologic cu SA clasică. Acestea pot precede sau pot urma debutul bolii intestinale și nu există nicio corelație între activitatea spondilitei și boala intestinală. Artrita se remite adesea cu tratamentul bolii intestinale, dar ocazional este necesar DMARD și tratamentul biologic.

BOLI ȚESUTULUI CONECTIV

Acestea împărtășesc caracteristici clinice suprapuse, caracterizate prin dereglarea răspunsurilor imune, producția de autoanticorpi adesea direcționată către componente ale nucleului celular și leziuni tisulare pe scară largă.

Lupus eritematos sistemic

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală rară cu o prevalență care variază de la aproximativ 0,03% la

Caucazieni la 0,2% în afro-caraibe. Aproximativ 90% dintre pacienții afectați sunt femei, iar vârsta de vârf la debut este între 20 și 30 de ani. Lupusul este asociat cu o morbiditate considerabilă și o creștere de cinci ori a mortalității în comparație cu martorii de vârstă și sex, în principal din cauza unui risc crescut de boli cardiovasculare premature.

Fiziopatologia

Cauza LES este incomplet înțeleasă, dar factorii genetici joacă un rol important. Există o concordanță mai mare la gemenii monozigoți și boala este puternic asociată cu variante polimorfe la locusul HLA. În câteva cazuri, LES este asociat cu mutații moștenite în componentele complementului C1q, C2 și C4, în receptorul de imunoglobulină FcyRIIIb sau

în exonucleaza ADN TREX1. Studiile de asociere la nivelul genomului au identificat polimorfisme comune în apropierea altor câteva gene care predispun la LES, dintre care majoritatea sunt implicate în reglarea funcției celulelor imune. Din punct de vedere imunologic, trăsătura caracteristică a LES este producerea de autoanticorpi. Acești autoanticorpi au specificitate pentru o gamă largă de ținte, dar mulți sunt direcționați împotriva antigenilor prezenți în celulă sau în nucleu. Acest lucru a condus la ipoteza că LES poate apărea din cauza defectelor de apoptoză sau în clearance-ul celulelor apoptotice, ceea ce determină expunerea inadecvată a antigenilor intracelulari de pe suprafața celulei, ducând la activarea policlonală a celulelor B și T și producția de autoanticorpi. Acest lucru este susținut de faptul că factorii de mediu care provoacă erupții de lupus, cum ar fi lumina UV și infecțiile, cresc stresul oxidativ și provoacă leziuni celulare. Oricare ar fi cauza de bază a producției de autoanticorpi, se consideră că formarea complexului imun este un mecanism important de deteriorare a țesuturilor în LES activ, care duce la vasculită și afectarea organelor.

Caracteristici clinice

Simptome cum ar fi febra, pierderea în greutate și limfadenopatia ușoară pot apărea în timpul erupțiilor de activitate a bolii, în timp ce altele, cum ar fi oboseala, starea de rău și simptomele asemănătoare fibromialgiei pot fi constante și nu sunt asociate în mod special cu boala inflamatorie activă.

Artrită

Artralgia este un simptom comun, care apare la 90% dintre pacienți și este adesea asociată cu rigiditatea matinală devreme. Tenosinovita poate să apară, dar este rară sinovita evidentă clinic cu umflarea articulațiilor. Pot apărea deformări articulare (artropatia lui Jaccoud) ca urmare a leziunii tendoanelor, dar eroziunile articulare nu apar.

fenomenul lui Raynaud

Sindromul Raynaud (p. 602) este frecvent și poate anteda alte simptome cu luni sau ani. O prezentare comună este boala Raynaud în combinație cu artralgie sau artrită (Fig. 25.40). Raynaud asociat cu LES și alte boli ale țesutului conjunctiv trebuie diferențiat de Raynaud primar, care este frecvent la femeile tinere sănătoase. Caracteristicile în favoarea bolii Raynaud secundare includ vârsta la debut de peste 25 de ani, absența unui istoric familial de Raynaud și apariția la un bărbat. Examinarea buclelor capilare ale unghiilor folosind un oftalmoscop (și uleiul plasat pe piele) poate ajuta la distingerea Raynaud primară de secundară.

Fig. 25.40 Fenomenul Raynaud secundar sever care duce la ulcerație digitală.

Fig. 25.41 Erupție cutanată fluture (malară) de lupus eritematos sistemic, care protejează pliurile nazolabiale.

Pierderea modelului normal al ansei, cu „cădere” capilară și dilatarea și ramificarea anselor, susține boala țesutului conjunctiv.

Piele

Erupția cutanată este frecventă în LES și este precipitată în mod clasic de expunerea la lumina UV. Apar trei tipuri distincte:

Erupția facială clasică fluture (până la 20% dintre pacienți). Acesta este eritematos, ridicat și dureros sau mâncărime și apare pe obraji cu economisirea pliurilor nazolabiale (Fig. 25.41).

Lupusul eritematos cutanat subacut

(SCLE) erupție cutanată, care este migratoare, fără cicatrici și fie inelară, fie psoriaformă.

Erupția cu lupus discoid caracterizată prin hiperkeratoză și obturare foliculară, cu alopecie cicatrice dacă apare la nivelul scalpului.

Alopecia difuză, de obicei fără cicatrizare, poate apărea și cu boala activă. Alte manifestări cutanate includ eritemul periungual (reflectând ansele capilare dilatate), vasculita și livedo reticularis (Fig. 25.42), care este, de asemenea, o caracteristică comună a sindromului antifosfolipidic (p. 1055).

Rinichi

Afectarea renală este unul dintre principalii determinanți ai prognosticului, iar monitorizarea regulată a analizelor de urină și a tensiunii arteriale este esențială. Leziunea renală tipică este o glomerulonefrită proliferativă (p. 498), caracterizată prin hematurie abundentă, proteinurie și gipsuri la microscopie urinară.

Cardiovascular

Cea mai frecventă manifestare este pericardita. Pot apărea și miocardita și endocardita Libman-Sacks. Endocardita se datorează acumulării pe valvele cardiace a vegetațiilor sterile care conțin fibrină, despre care se crede că este o manifestare a hipercoagulabilității asociate cu anticorpii antifosfolipidici. Riscul de ateroscleroză este mult crescut, la fel și riscul de accident vascular cerebral și infarct miocardic. Se crede că aceasta este multifactorială din cauza efectelor adverse ale inflamației asupra endoteliului, a terapiei cronice cu steroizi și a efectelor procoagulante ale anticorpilor antifosfolipidici.

Plămân

Afectarea plămânilor este frecventă și se manifestă cel mai frecvent ca pleurezie sau revărsat pleural. Alte caracteristici includ pneumonita, atelectazia, volumul pulmonar redus și fibroza pulmonară care duce la dificultăți de respirație. Riscul de tromboembolism este crescut, mai ales la pacientii cu anticorpi antifosfolipidici.

Neurologic

Oboseala, durerile de cap și concentrarea slabă sunt frecvente și apar adesea în absența dovezilor de laborator ale bolii active. Caracteristicile mai specifice ale lupusului cerebral includ halucinațiile vizuale, coreea, psihoza organică, mielita transversală și meningita limfocitară.

hematologic

Pot apărea neutropenie, limfopenie, trombocitopenie sau anemie hemolitică, din cauza distrugerii celulelor sanguine periferice mediată de anticorpi. Gradul de limfopenie este un bun ghid pentru activitatea bolii.

Gastrointestinal

Pot apărea ulcere bucale și pot fi sau nu dureroase. Vasculita mezenterica este o complicatie grava, care se poate prezenta cu dureri abdominale, infarct intestinal sau perforatie.

Investigatii

Diagnosticul se bazează pe o combinație de caracteristici clinice și anomalii de laborator. Pentru a îndeplini criteriile de clasificare pentru LES, cel puțin 4 dintre cei 11 factori prezentați în Caseta 25.69 trebuie să fie prezenți sau să fi avut loc în trecut. Pacienții trebuie să fie testați pentru ANA și anticorpi la antigenele nucleare extractibile și să li se verifice nivelurile de complement împreună cu hematologie și biochimie de rutină. Pacienții cu LES activ sunt aproape întotdeauna pozitivi pentru ANA, dar LES ANA-negativ poate apărea foarte rar în prezența anticorpilor la antigenul Ro. Anticorpii anti-dsDNA sunt caracteristici LES activ sever, dar apar doar în aproximativ 30% din cazuri. În mod similar, pacienții cu boală activă tind să aibă niveluri scăzute de C3 și C4, dar acest lucru poate fi rezultatul deficienței moștenite de complement care predispune la LES. Studiile altor membri ai familiei pot ajuta la diferențierea deficienței moștenite de consumul de complement. O VSH crescută, leucopenia și limfopenia sunt tipice pentru LES activ, împreună cu anemie, anemie hemolitică și trombocitopenie. CRP este adesea normală în LES activ, cu excepția prezenței serozitei, iar o CRP crescută sugerează o infecție coexistentă.

management

Scopurile terapeutice sunt de a educa pacientul cu privire la natura bolii, de a controla simptomele și de a

preveni afectarea organelor. Pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea la soare și la lumina UV și să folosească blocuri solare (factor 25-50).

Boală ușoară până la moderată

Pacienții cu boală ușoară limitată la piele și articulații pot fi uneori tratați cu analgezice, AINS și hidroxiclorochină (200-400 mg pe zi). Frecvent, însă, sunt necesari și corticosteroizii (prednisolon 5-20 mg/zi), adesea în combinație cu imunosupresoare precum metotrexat, azatioprină sau micofenolat mofetil (MMF). Dozele crescute de steroizi pot fi necesare pentru crize de activitate sau complicații precum pleurezia sau pericardita. Anticorpul monoclonal belimumab, care vizează factorul de creștere a celulelor Ș BLyS, s-a dovedit recent a fi eficient la pacienții cu LES activ care au răspuns inadecvat la terapia standard.

Boală care pune viața în pericol

Corticosteroizii și imunosupresoarele în doze mari sunt necesare pentru tratamentul afectării renale, ale SNC și cardiace. Un regim utilizat în mod obișnuit este pulsul metilprednisolon (10 mg/kg IV), cuplat cu ciclofosfamidă (15 mg/kg IV), repetat la intervale de 2-3 săptămâni timp de șase cicluri. Ciclofosfamida poate provoca cistită hemoragică, dar riscul poate fi minimizat printr-o bună hidratare și co-prescripție de mesna, care leagă metaboliții săi urotoxici. Din cauza riscului de azoospermie și anovulație (care poate fi permanentă), colectarea și depozitarea spermei sau a ovulelor înainte de tratament trebuie luată în considerare înainte de tratamentul cu ciclofosfamidă.

Micofenolatul de mofetil a fost utilizat cu succes în combinație cu steroizi în doze mari pentru afectarea renală în LES, cu rezultate echivalente cu cele ale ciclofosfamidei puls, dar cu mai puține efecte adverse. Rolul belimumab în LES care pune viața în pericol rămâne de stabilit, deoarece studiile clinice cu acest agent au exclus pacienții cu lupus renal și cerebral.

Terapie de întreținere

După controlul episodului acut, pacientul trebuie trecut la medicamente imunosupresoare orale. Un regim tipic este de a începe administrarea orală de prednisolon într-o doză de 40-60 mg pe zi la încetarea terapiei cu puls, reducând treptat pentru a atinge o țintă de 10-15 mg/zi sau mai puțin la 3 luni. De asemenea, trebuie prescrise azatioprină (2-2,5 mg/kg/zi), metotrexat (10-25 mg/săptămână) sau MMF (2-3 g/zi). Scopul pe termen lung este de a continua cea mai mică doză de corticosteroizi și imunosupresoare care va menține remisiunea. Factorii de risc cardiovascular, cum ar fi hipertensiunea arterială și hiperlipidemia, trebuie controlați, iar pacienții trebuie sfătuiți să renunțe la fumat.

Pacienții cu lupus cu sindrom de anticorpi antifosfolipidici (p. 1055) care au avut tromboză anterioară necesită terapie cu warfarină pe tot parcursul vieții.

Scleroza sistemică

Scleroza sistemică sau sclerodermia este o afecțiune generalizată a țesutului conjunctiv care afectează pielea, organele interne și sistemul vascular. Se caracterizează prin sclerodactilie în combinație cu Raynaud și digitală

Fig. 25.43 Scleroza sistemică. Mâinile care arată pielea strânsă, strălucitoare, sclerodactilie, contracturi de flexie ale degetelor și îngroșarea tecii tendonului extensor al degetului mijlociu stâng.

ischemie (fig. 25.43). Vârsta de vârf de debut este în deceniile a patra și a cincea, iar prevalența generală este de 10-20 la 100 000, cu o preponderență feminină de 4: 1. Se împarte în scleroză sistemică cutanată difuză (DCSS: 30% din cazuri) și scleroză sistemică cutanată limitată (LCSS: 70% din cazuri). Mulți pacienți cu LCSS au caracteristici care sunt grupate fenotipic în sindromul „CREST" (Calcinoză, boala Raynaud, implicarea esofagiană, sclerodactilie și telangiectazie). Prognosticul în DCSS este prost, cu o supraviețuire la 5 ani de aproximativ 70%. Caracteristicile care se asociază cu un prognostic prost includ vârsta înaintată, boala difuză a pielii, proteinuria, VSH ridicat, un TLCO scăzut (factor de transfer de gaz pentru monoxid de carbon) și hipertensiune pulmonară.

Fiziopatologia

Cauza sclerozei sistemice este puțin înțeleasă. Există dovezi pentru o componentă genetică și au fost găsite asocieri cu alelele la locusul HLA. Boala apare la toate grupurile etnice, iar rasa poate influența severitatea, deoarece DCSS este semnificativ mai frecventă la femeile de culoare decât la albe. Au fost raportate cazuri izolate în care o boală asemănătoare sclerozei sistemice a fost declanșată prin expunerea la praf de silice, clorură de vinil, hipoxirășini și tricloretilenă. Există dovezi clare de disfuncție imunologică: limfocitele T, în special cele de subtip Th17, se infiltrează în piele și există o activare anormală a fibroblastelor, ceea ce duce la creșterea producției de matrice extracelulară în derm, în principal colagen de tip I. Acest lucru are ca rezultat îngroșarea, strângerea și indurarea simetrică a pielii (sclerodactilie). Îngustarea arterială și arteriolară apare din cauza proliferării intimale și a inflamației peretelui vaselor. Leziunile endoteliale determină eliberarea de vasoconstrictori și activarea trombocitelor, ducând la ischemie ulterioară, despre care se crede că exacerba procesul fibrotic.

Caracteristici clinice

Piele

Inițial, există edem fără gropi la nivelul degetelor și al tecilor tendonului flexor. Ulterior, pielea devine strălucitoare și încordată, iar pliurile distale ale pielii dispar. Aceasta este

însoțită de eritem și dilatarea sinuoasă a anselor capilare din patul pliului unghiei, ușor vizibile cu

Fig. 25.44 Aspectul facial tipic în sindromul CREST.

un oftalmoscop sau un microscop de disecție (și ulei plasat pe piele). Fața și gâtul sunt de obicei implicate în continuare, cu subțierea buzelor și brăzdarea radială. La unii pacienți, îngroșarea pielii se oprește în acest stadiu. Implicarea cutanată limitată la locurile distale de cot sau genunchi (în afară de față) este clasificată ca „boală limitată" sau sindrom CREST (Fig. 25.44). Afectarea proximală de genunchi și cot și pe trunchi este clasificată drept „boală difuză".

fenomenul lui Raynaud

Aceasta este o caracteristică universală și poate precede alte caracteristici cu mulți ani. Implicarea vaselor mici de sânge la nivelul extremităților poate provoca ischemie tisulară critică, ducând la ulcerații ale pielii peste zonele de presiune, zone localizate de infarct și atrofie pulpară la vârful degetelor.

Caracteristici musculo-scheletice

Artralgia, rigiditatea matinală și tenosinovita flexoarelor sunt frecvente. Funcția restricționată a mâinii se datorează mai degrabă pielii decât bolii articulațiilor, iar artropatia erozivă este mai puțin frecventă. Slăbiciunea musculară și pierderea pot apărea din cauza miozitei.

Afectarea gastrointestinală

Atrofia mușchilor netezi și fibroza în cele două treimi inferioare ale esofagului duc la reflux cu esofagită erozivă. Pot apărea și disfagie și odinofagie. Implicarea stomacului determină sațietate precoce și ocazional obstrucție a ieșirii. Sângerarea ocultă recurentă a tractului gastrointestinal superior poate indica un stomac „pepene verde" (ectazie vasculară antrală), care apare la până la 20% dintre pacienți. Implicarea intestinului subțire poate duce la malabsorbție din cauza creșterii excesive bacteriene și a balonării intermitente, durerii sau constipației. Dilatarea intestinului gros sau subțire din cauza neuropatiei autonome poate provoca pseudo-obstrucție cu greață, vărsături, disconfort abdominal și distensie, adesea mai agravate după mâncare.

Afectarea pulmonară

Aceasta este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate. Hipertensiunea pulmonară complică boala de lungă durată și este de șase ori mai răspândită în LCSS decât în DCSS. Se

prezintă cu dispnee rapid progresivă (mai rapidă decât boala pulmonară interstițială), insuficiență cardiacă dreaptă și angină pectorală, adesea în asociere cu ischemie digitală severă. Alveolita fibrozată afectează în principal pacienții cu DCSS care au anticorpi topoizomerazei 1.

Afectarea renală

Una dintre principalele cauze de deces este criza renală hipertensivă, caracterizată prin dezvoltarea rapidă a hipertensiunii maligne și a insuficienței renale. Criza renală hipertensivă este mult mai probabil să apară în DCSS decât în LCSS și la pacienții cu anticorpi topoizomerazei 1.

Investigatii

Sclerodermia este în primul rând un diagnostic clinic, dar sunt caracteristice diferite anomalii de laborator. VSH este de obicei crescut și niveluri crescute de IgG sunt frecvente, dar valorile CRP tind să fie normale, cu excepția cazului în care există o afectare severă a organelor sau o infecție coexistentă. ANA este pozitiv în aproximativ 70% și aproximativ 30% dintre pacienții cu DCSS au anticorpi la topoizomeraza 1 (Scl-70). Aproximativ 60% dintre pacienții cu sindrom CREST au anticorpi anticentromeri (p. 1068).

management

Nu sunt disponibile tratamente care să oprească sau să inverseze modificările fibrotice care stau la baza bolii. Prin urmare, obiectivul managementului este de a ameliora efectele bolii asupra organelor țintă.

Sindromul Raynaud și ulcere digitale. Boala Raynaud trebuie tratată prin evitarea expunerii la frig și prin utilizarea mănușilor (sunt disponibile mănuși încălzite), completate dacă este necesar cu antagoniști de calciu. Perfuziile intermitente de prostaciclină pot beneficia de ischemie digitală severă. Bosentanul antagonist al endotelinei 1 poate fi de valoare în promovarea vindecării ulcerelor digitale. Dacă acestea se infectează, pot fi necesare antibiotice, dar deoarece acestea pătrund slab în țesuturi în sclerodermie, trebuie administrate în doze mai mari pentru o durată mai lungă decât de obicei.

Refluxul esofagian trebuie tratat cu inhibitori ai pompei de protoni și agenți anti-reflux. Antibioticele pot fi necesare pentru sindroamele bacteriene, iar metoclopramida sau domperidona pot ajuta pacienții cu simptome de pseudo-obstrucție.

Hipertensiunea arterială trebuie tratată agresiv cu inhibitori ai ECA, chiar dacă este prezentă insuficiență renală.

Implicarea articulațiilor poate fi tratată cu analgezice și/sau AINS. Dacă este prezentă sinovita, imunosupresoarele, cum ar fi metotrexatul, pot fi de asemenea utile.

Hipertensiunea pulmonară poate fi tratată cu bosentan. La pacienții selectați, poate fi luat în considerare transplantul inimă-plămân. Corticosteroizii și medicamentele citotoxice sunt indicate la pacienții care au coexistente miozită sau alveolită fibrozată.

Boala mixtă a țesutului conjunctiv

Boala mixtă a țesutului conjunctiv (MCTD) este o afecțiune în care caracteristicile clinice ale LES, scleroza sistemică și miozita pot apărea toate la același pacient. Se prezintă cel mai frecvent cu sinovită și edem la mâini, în combinație cu fenomenul Raynaud și dureri sau slăbiciune musculară. Majoritatea pacienților au

anticorpi anti-ribonucleoproteină (RNP), dar aceștia pot apărea în LES fără caracteristici de suprapunere. Managementul se concentrează pe tratarea componentelor individuale ale sindromului.

sindromul Sjogren

Aceasta este o afecțiune autoimună de cauză necunoscută, caracterizată prin infiltrarea limfocitară a glandelor salivare și lacrimale, care duce la fibroză glandulară și insuficiență exocrină. Vârsta tipică de debut este între 40 și 50 de ani, cu o preponderență feminină de 9: 1. Boala poate apărea izolat (sindromul Sjogren primar) sau la pacienții cu alte boli autoimune (sindromul Sjogren secundar).

Caracteristici clinice

Simptomele oculare, denumite keratoconjunctivită sicca, se datorează lipsei lacrimilor lubrifiante, care, la rândul lor, reflectă infiltrarea inflamatorie a glandelor lacrimale. Conjunctivita și blefarita sunt frecvente și pot duce la keratită filamentară din cauza filamentelor mucoase tenace care se leagă de cornee și conjunctivă. Implicarea orală se manifestă ca uscăciunea gurii și, de obicei, pacientul trebuie să bea apă pentru a înghiți alimente. Există o incidență mare a cariilor dentare. Alte locuri de implicare extraglandulară sunt enumerate în Caseta 25.70. Boala este asociată cu un risc de limfom de 40 de ori mai mare pe parcursul vieții.

Investigatii

Diagnosticul poate fi stabilit prin testul lacrimal Schirmer, care măsoară debitul lacrimal în 5 minute folosind benzi de hârtie absorbantă plasate pe pleoapa inferioară; rezultatul anormal este mai mult de 6 mm de umezire. Colorarea cu trandafir Bengal poate prezenta anomalii epiteliale punctate pe zona neacoperită de pleoapa deschisă. Dacă diagnosticul rămâne la îndoială, acesta poate fi confirmat prin biopsie buzelor, care arată infiltrat limfocitar focal al glandelor salivare minore. Majoritatea pacienților au o VSH crescută și hipergamaglobulinemie și unul sau mai mulți autoanticorpi, inclusiv ANA și RF. Anticorpii anti-Ro și anti-La sunt prezenți în mod obișnuit (vezi Caseta 25.11, p. 1068).

management

Nu au fost identificate încă tratamente care au efecte de modificare a bolii, iar managementul este simptomatic. Înlocuitorii lacrimali, cum ar fi hipromeloza, trebuie utilizați în timpul zilei în combinație cu unguent lubrifiant mai vâscos noaptea. Lentilele de contact moi pot fi utile pentru protecția corneei la pacienții cu cheratită filamentară, iar ocluzia canalelor lacrimale este ocazional necesară. Saliva artificială și gelurile orale pot fi încercate pentru xerostomie, dar adesea nu sunt eficiente. Stimularea fluxului de salivă prin gumă de mestecat sau pastile fără zahăr poate fi de ajutor. Igiena orală postprandială adecvată și tratamentul prompt al candidozei bucale sunt esențiale. Uscaciunea vaginala este tratata cu lubrifianti precum jeleul KY. Manifestările extraglandulare și musculo-scheletice pot răspunde la steroizi și, dacă da, se pot adăuga medicamente imunosupresoare pentru efectul lor de economisire a steroizilor. Oboseala este greu de tratat; aceasta se datorează, de obicei, somnului nerestaurator (adesea din cauza xerostomiei) și nu răspunde la steroizi. Imunosupresia nu ameliorează simptomele sicca. Dacă se dezvoltă limfadenopatie sau mărirea glandelor salivare, trebuie efectuată o biopsie pentru a exclude tumora malignă.

Factori de risc

Polimiozita si dermatomiozita

Polimiozita și dermatomiozita sunt tulburări înrudite care se caracterizează printr-un proces inflamator care afectează mușchiul scheletic. În dermatomiozită apar și modificări caracteristice ale pielii. Ambele boli sunt rare, cu o incidență de 2-10 cazuri la milion/an. Ele pot apărea izolat sau în asociere cu alte boli autoimune, cum ar fi LES, scleroza sistemică și sindromul Sjogren. Cauza este necunoscută, deși există dovezi pentru o contribuție genetică.

Caracteristici clinice

Prezentarea tipică a polimiozitei este cu slăbiciune musculară proximală simetrică, afectând de obicei membrele inferioare mai mult decât cele superioare. Debutul este de obicei între 40 și 60 de ani și este de obicei gradual, în câteva săptămâni. Miozita este de obicei larg răspândită, dar poate apărea și boala focală. Pacienții afectați raportează dificultăți în ridicarea de pe scaun, urcarea scărilor și ridicarea, uneori în combinație cu dureri musculare. Caracteristicile sistemice ale febrei, pierderii în greutate și oboselii sunt frecvente. Afectarea mușchilor respiratori sau faringieni poate duce la insuficiență ventilatorie sau aspirație care necesită tratament urgent. Boala pulmonară interstițială

apare la până la 30% dintre pacienți și este puternic asociată cu prezența anticorpilor antisintetază (Jo-1).

Fig. 25.45 Aspect tipic al pleoapelor în dermatomiozită. Observați edemul și telangiectazia.

Fig. 25.46 Biopsie musculară de la un pacient cu miozită inflamatorie. Eșantionul prezintă un infiltrat intens de celule inflamatorii într-o zonă de fibre musculare degenerate și regenerabile.

Dermatomiozita se prezintă în mod similar, dar în combinație cu leziuni cutanate caracteristice. Acestea includ papule Gottron, care sunt solzoase, eritematoase sau violacee, plăci psoriaforme care apar pe suprafețele extensoare ale articulațiilor PIP și DIP și o erupție heliotropă care este o decolorare violacee a pleoapei în combinație cu edem periorbitar (Fig. 25.45). Erupții similare apar pe partea superioară a spatelui, a pieptului și a umerilor (distribuție „șal"). Capilarele periungale ale pliului unghial sunt adesea mărite și întortocheate. Există un risc crescut de malignitate de aproximativ trei ori la pacienții cu dermatomiozită și polimiozită. Acest lucru poate fi evident în momentul prezentării, dar riscul rămâne crescut timp de cel puțin 5 ani de la diagnostic.

Investigatii

Biopsia musculară este investigația pivot și arată caracteristicile tipice ale necrozei fibrelor, regenerării și infiltratului celular inflamator (Fig. 25.46). Ocazional, totuși, o biopsie poate fi normală, mai ales dacă miozita este neregulată. În astfel de cazuri, RMN-ul este utilizat pentru a identifica zonele musculare anormale pentru biopsie. Nivelurile serice de CK sunt de obicei crescute și reprezintă o măsură utilă a activității bolii, deși o CK normală nu exclude diagnosticul, în special în miozita juvenilă. EMG poate confirma prezența miopatiei și exclude neuropatia. Screening-ul pentru malignitatea de bază ar trebui efectuat de rutină și ar trebui să includă CT toracic/abdomen/pelvis, endoscopie gastrointestinală superioară și inferioară și mamografie la femei.

management

Corticosteroizii orali (prednisolon 1 mg/kg pe zi) reprezintă principalul tratament inițial, dar poate fi necesară administrarea de doze mari de metilprednisolon intravenos (1 g/zi

timp de 3 zile) la pacienții cu slăbiciune respiratorie sau faringiană. Dacă există un răspuns bun, steroizii ar trebui redusi cu aproximativ 25% pe lună la o doză de întreținere de 5-7,5 mg. Deși majoritatea pacienților răspund bine la corticosteroizi, mulți au nevoie de terapie imunosupresoare suplimentară. Azatioprina și metotrexatul sunt agenții de primă alegere, dar ciclosporina, ciclofosfamida, tacrolimusul sau MMF pot fi utilizate ca alternative. Imunoglobulina intravenoasă poate fi eficientă în cazurile refractare. Recăderile pot apărea în asociere cu o creștere a CK și indică necesitatea terapiei suplimentare. Dacă pacientul recidivează sau nu răspunde la tratament, acest lucru se poate datora miopatiei induse de steroizi. Ar trebui efectuată o biopsie suplimentară și poate prezenta atrofie a fibrelor de tip 2 în miopatia indusă de steroizi, spre deosebire de necroză și regenerare în miozita activă.

Miozită cu corp de incluziune

Aceasta este o boală inflamatorie a mușchilor de cauză necunoscută, cu o componentă genetică, care este asociată cu acumularea de agregate proteice anormale în țesutul afectat. Se prezintă cu slăbiciune musculară la cei peste 40 de ani și este mai frecventă la bărbați. Deși apare slăbiciune proximală, implicarea distală este mai obișnuită și poate fi asimetrică. Investigația este aceeași ca și pentru polimiozită (p. 1115) și dezvăluie de obicei o CK ușor crescută și modificări atât miopatice, cât și neurogenice ale EMG. Biopsia musculară arată fibre anormale care conțin vacuole marginate și incluziuni filamentoase în nucleu și citoplasmă. Tratamentul poate fi încercat cu corticosteroizi în doze mari, imunosupresoare și imunoglobuline, așa cum este descris pentru polimiozită, dar răspunsul terapeutic este adesea slab.

VASCULITA

Acestea sunt un grup eterogen de boli caracterizate prin inflamarea și necroza pereților vaselor de sânge, cu afectarea asociată a pielii, rinichilor, plămânilor, inimii, creierului și tractului gastro-intestinal. Există un spectru larg de implicare și severitate a bolii, variind de la o boală ușoară și tranzitorie care afectează numai pielea, până la o boală fulminantă care pune viața în pericol cu insuficiență multiplă de organe. Locurile principale de implicare pentru principalele tipuri de vasculită sunt rezumate în Figura 25.47. Caracteristicile clinice rezultă dintr-o combinație de ischemie tisulară locală (datorită inflamației și îngustării vaselor) și efectele sistemice ale inflamației pe scară largă. Vasculita sistemică trebuie luată în considerare la orice pacient cu febră, scădere în greutate, oboseală, semne de implicare multisistem, erupții cutanate, markeri inflamatori crescuti și analize anormale de urină (Caseta 25.71).

Caracteristicile clinice ale vasculitei sistemice

Starea de rău

Febră

Transpirații nocturne

Erupții cutanate

Purpura palpabila

Infarctele pulpare

Ureche, nas și gât

Epistaxis

Sinuzită recurentă

Respirator

Hemoptizie • Astm slab controlat

Tuse

Gastrointestinal

Dureri abdominale (datorită: • Ulcere bucale inflamației mucoasei sau • Diaree ischemie enterică)

Neurologic

Neuropatie senzorială sau motorie

boala lui Takayasu

Boala Takayasu afectează predominant aorta, ramurile sale majore și ocazional arterele pulmonare. Vârsta tipică de debut este între 25 și 30 de ani, cu o preponderență feminină de 8:1. Are o răspândire mondială, dar este cel mai frecvent în Asia. Takayasu se caracterizează prin inflamația granulomatoasă a peretelui vasului, care duce la ocluzia vasului sau slăbirea peretelui vasului. Se prezinta cu claudicatie, febra, artralgii si scadere in greutate. Vasele cel mai frecvent afectate sunt aorta si arterele carotide, ulnare, brahiale, radiale si axilare. Examenul clinic poate evidenția pierderea pulsului, bătaie, hipertensiune arterială și incompetență aortică. Investigația va identifica un răspuns în fază acută și anemie normocitară, normocromă, dar diagnosticul se bazează pe angiografie, care evidențiază coarctație, ocluzie și dilatație anevrismală. Distribuția implicării este clasificată în patru tipuri:

tip 1: localizat pe aortă și ramurile acesteia

tip 2: localizat pe aorta toracică și abdominală descendentă

tip 3: combină caracteristicile 1 și 2

tip 4: implică artera pulmonară.

Tratamentul este cu doze mari de steroizi și imunosupresoare, așa cum este descris pentru LES. Cu un tratament adecvat, supraviețuirea la 5 ani este de 83%.

boala Kawasaki

Boala Kawasaki este o vasculită care afectează mai ales vasele coronare. Se prezintă ca o tulburare sistemică acută, care afectează de obicei copiii sub 5 ani. Apare în principal în Japonia și în alte țări asiatice, cum ar fi China și Coreea, dar pot fi afectate și alte grupuri etnice. Prezentarea este cu febră, erupții cutanate generalizate, inclusiv palme și tălpi, mucoasă bucală inflamată și injecție conjunctivală asemănătoare unui exantem viral. Cauza este necunoscută, dar se crede că este rezultatul unui răspuns imun anormal la un declanșator infecțios. Complicațiile cardiovasculare includ arterita coronariană, care duce la infarct miocardic, dilatare coronariană tranzitorie, miocardită, pericardită, insuficiență vasculară periferică și gangrenă. Tratamentul este cu aspirină (5 mg/kg zilnic timp de 14 zile) și gammaglobulină intravenoasă (400 mg/kg zilnic timp de 4 zile).

Poliarterita nodoasă

Poliarterita nodoasă are o incidență maximă între 40 și 50 de ani, cu o preponderență masculină de 2 : 1. Incidența anuală este în jur de 2/1 000 000. Hepatita B este un factor de risc important, iar incidența este de 10 ori mai mare la inuiții din Alaska, la care infecția cu hepatita B este endemică. Prezentarea este cu febră, mialgii, artralgii și scădere în greutate, în combinație cu manifestări ale bolii multisistemice. Cele mai frecvente leziuni ale pielii sunt purpura palpabilă (Fig. 25.48), ulcerația, infarctul și livedo reticularis (vezi Fig. 25.42, p. 1111). Modificările patologice includ inflamația necrozantă și ocluzia vaselor, iar la 70% dintre pacienți, arterita vasului nervos duce la neuropatie, care este de obicei simetrică și afectează atât funcția senzorială, cât și cea motrică. Hipertensiunea arterială severă și/sau insuficiența renală pot apărea din cauza infarctelor renale multiple, dar glomerulonefrita este rară (spre deosebire de poliangeita microscopică). Diagnosticul este confirmat prin angiografie, care evidențiază anevrisme multiple și îngustarea lină a sistemelor mezenteric, hepatic sau renal, sau prin biopsie musculară sau nervului sural, care relevă modificările histologice de mai sus. Tratamentul este cu doze mari de steroizi și imunosupresoare, așa cum este descris pentru LES.

Arterită cu celule gigantice și polimialgie reumatică

Arterita cu celule gigantice (GCA) este o arterită granulomatoasă care afectează predominant arterele de dimensiuni medii ale capului și gâtului. Este frecvent asociată cu polimialgia reumatică (PMR), care se prezintă cu dureri musculare simetrice și rigiditate care afectează umărul și centura pelvină. Deoarece mulți pacienți cu GCA au simptome de PMR și mulți pacienți cu PMR dezvoltă GCA dacă nu sunt tratați, mulți reumatologi consideră că acestea sunt manifestări diferite ale aceleiași

Afecțiuni care pot imita polimialgia reumatică

Miopatie inflamatorie (în special miozită cu corp de incluziune, p. 1115) Malignitate

tulburare de bază. Ambele boli sunt rare sub vârsta de 60 de ani. Vârsta medie la debut este de 70 de ani, cu o preponderență feminină de aproximativ 3: 1. Prevalența generală este de aproximativ 20 la 100 000 la cei peste 50 de ani.

Caracteristici clinice

Simptomul cardinal al GCA este durerea de cap, care este adesea localizată în regiunea temporală sau occipitală și poate fi însoțită de sensibilitatea scalpului. Durerea maxilarului se dezvoltă la unii pacienți, cauzată de mestecat sau vorbire, din cauza ischemiei mușchilor maseteri. Pot apărea tulburări vizuale și o prezentare catastrofală este cu orbire la un ochi din cauza ocluziei arterei ciliare posterioare. La fundoscopie, discul optic poate apărea palid și umflat cu hemoragii, dar aceste modificări pot dura 24-36 de ore pentru a se dezvolta și fundul poate apărea inițial normal. Alte simptome vizuale includ pierderea acuității vizuale, percepția redusă a culorii și defecte papilare. Rareori, poate apărea implicarea neurologică, cu atacuri ischemice tranzitorii, infarcte de trunchi cerebral și hemipareză.

Caracteristicile cardinale ale PMR sunt durerea musculară simetrică și rigiditatea care afectează umărul și centura pelvină. Simptomele constituționale, cum ar fi pierderea în greutate, oboseala, starea de rău și transpirațiile nocturne, sunt frecvente. Debutul simptomelor este de obicei destul de brusc în câteva zile, dar poate fi mai insidios. La examinare, poate exista rigiditate și restricție dureroasă a mișcării active a umărului, dar mișcările pasive sunt păstrate. Mușchii pot fi sensibili la palpare, dar slăbiciunea și pierderea musculară sunt absente. Alte condiții care imită PMR sunt prezentate în Caseta 25.72.

Investigatii

Anormalitatea tipică de laborator este o VSH crescută, adesea cu o anemie normocromă, normocitară. CRP poate fi, de asemenea, crescută și, în unele cazuri, aceasta precede creșterea VSH. Rareori, PMR și GCA se pot prezenta cu o VSH normală. Diagnosticul se bazează de obicei pe o combinație de caracteristici clinice tipice, VSH crescut și răspuns prompt la steroizi. Cu toate acestea, dacă există îndoieli cu privire la diagnosticul de GCA, poate fi efectuată o biopsie a arterei temporale. Rezultatele caracteristice ale biopsiei sunt fragmentarea laminei elastice interne cu necroză a mediului în combinație cu un infiltrat mixt de celule inflamatorii. În timp ce o biopsie pozitivă este utilă, o biopsie negativă nu exclude diagnosticul deoarece leziunile sunt focale. Ecografia sau arteriografia pot fi folosite pentru a ajuta la ghidarea biopsiei.

management

Corticosteroizii sunt tratamentul de elecție și trebuie început de urgență în cazul suspectării GCA din cauza riscului de pierdere a vederii (Caseta 25.73). Răspuns la tratament

• Luați sânge pentru VSH și CRP

Se începe prednisolon 40-60 mg pe zi

Examinați pacientul în 3-4 zile

Continuați administrarea de steroizi la pacienții ale căror simptome s-au remis, cu reducerea treptată a dozei

Organizați biopsia arterei temporale la pacienții cu răspuns slab sau echivoc

este dramatică, astfel încât simptomele se vor rezolva complet în 48-72 de ore de la începerea terapiei cu corticosteroizi la aproape toți pacienții. Se obișnuiește să se utilizeze doze mai mari în GCA (60-80 mg prednisolon) decât în PMR (15-30 mg), deși baza de dovezi pentru aceasta este slabă. În ambele afecțiuni doza de steroizi trebuie redusă progresiv, ghidată de simptome și VSH, cu scopul de a ajunge la o doză de 10-15 mg în aproximativ 8 săptămâni. După aceea, rata de reducere ar trebui să fie mai lentă - cu 1 mg pe lună - până la atingerea unei doze acceptabile (5-7,5 mg pe zi). Dacă simptomele reapar, doza trebuie crescută la cea care a controlat anterior simptomele și trebuie încercată din nou reducerea în câteva săptămâni. Majoritatea pacienților au nevoie de steroizi pentru o medie de 12-24 de luni. Unii pacienți necesită, de asemenea, agenți care economisesc steroizi, cum ar fi metotrexat sau azatioprină, dacă au nevoie de o doză de întreținere de prednisolon mai mare de 7,5 mg pe zi. Profilaxia osteoporozei trebuie administrată la pacienții cu DMO scăzută.

Vasculita asociată cu anticorpi citoplasmatici antineutrofile

Vasculita asociată cu anticorpii citoplasmatici antineutrofili (ANCA) este o afecțiune care pune viața în pericol, caracterizată prin infiltrarea inflamatorie a vaselor de sânge mici, necroză fibrinoidă și prezența anticorpilor circulanți împotriva ANCA. Incidența combinată este de aproximativ 1015/1 000 000. Sunt recunoscute două subtipuri. Poliangeita microscopică (MPA) este o vasculită necrozantă a vaselor mici, întâlnită cu glomerulonefrită rapid progresivă, adesea în asociere cu hemoragia alveolară. Afectarea cutanată și gastrointestinală este frecventă, iar alte caracteristici includ neuropatia (15%) și revărsatul pleural (15%). Pacienții sunt de obicei pozitivi la anticorpi mieloperoxidază (MPO). În granulomatoza cu poliangeită (cunoscută și sub denumirea de granulomatoză Wegener (WG)), vasculita se caracterizează prin formarea de granuloame, care afectează în principal căile nazale, căile respiratorii și rinichii. O minoritate de pacienți prezintă glomerulonefrită. Cea mai frecventă prezentare a WG este cu epistaxis, cruste nazale și sinuzită, dar pot apărea și hemoptizie și ulcerații ale mucoasei. Surditatea poate fi o caracteristică datorită implicării urechii interne, iar proptoza poate apărea din cauza inflamației țesutului retro-orbital (Fig. 25.49). Acest lucru cauzează diplopie din cauza blocării mușchilor extra-oculari sau pierderea vederii din cauza compresiei nervului optic. Tulburarea vederii culorilor este

o caracteristică precoce a compresiei nervului optic. Boala nazală netratată duce în cele din urmă la distrugerea osului și a cartilajului. Infiltrate și noduli pulmonari migratori

apar la 50% dintre pacienţi. Pacienţii cu WG sunt de obicei pozitivi pentru anticorpi proteinază-3 (PR3).

Pacienţii cu boală activă au de obicei o leucocitoză cu CRP și VSH crescute, în asociere cu niveluri crescute de ANCA. Nivelurile de complement sunt de obicei normale sau ușor crescute. Imagistica căilor aeriene superioare sau a toracelui cu RMN poate fi utilă în localizarea anomaliilor, dar, acolo unde este posibil, diagnosticul trebuie confirmat prin biopsie a rinichilor sau leziuni ale sinusurilor și căilor aeriene superioare.

Tratamentul este cu steroizi în doze mari și ciclofosfamidă, așa cum este descris pentru LES, urmată de terapia de întreținere cu steroizi în doze mai mici și azatioprină, metotrexat sau micofenolat mofetil (MMF). Rituximab în combinație cu steroizi în doze mari este la fel de eficient ca ciclofosfamida orală în inducerea remisiunii în vasculita asociată ANCA. Atât MPA, cât și WG au tendința de a recidiva, iar pacienții trebuie urmăriți în mod regulat și pe termen lung pentru a verifica semnele clinice de recidivă. Măsurătorile ESR, CRP și nivelurile de anticorpi ANCA sunt utile în monitorizarea activității bolii.

Sindromul Churg-Strauss

Sindromul Churg-Strauss (CSS) este o vasculită a vaselor mici cu o incidență de aproximativ 1-3 la 1 000 000; este asociat cu eozinofilie. Unii pacienți au o perioadă prodromală de mulți ani, caracterizată prin rinită alergică, polipoză nazală și astm cu debut tardiv, care este adesea dificil de controlat. Prezentarea acută tipică este cu o triadă de leziuni cutanate (purpură sau noduli), mononevrita asimetrică multiplex și eozinofilie. Pot fi prezente infiltrate pulmonare și revărsări pleurale sau pericardice datorate serozitei. Pana la 50% dintre pacienti prezinta simptome abdominale provocate de vasculita mezenterica. Pacienții cu boală activă au niveluri crescute de VSH și CRP și o eozinofilie. Deși anticorpii la MPO sau PR3 pot fi detectați în până la 60% din cazuri, CSS este considerată a fi o tulburare distinctă de celelalte vasculite asociate ANCA. Biopsia unui loc afectat relevă o vasculită a vaselor mici cu infiltrare eozinofilă a peretelui vasului. Managementul este cu steroizi în doze mari și ciclofosfamidă, urmată de terapia de întreținere cu steroizi în doze mici și azatioprină, metotrexat sau MMF.

purpura Henoch-Schonlein

Purpura Henoch-Schonlein (HSP) este o vasculită a vaselor mici cauzată de depunerea complexului imun în urma unui declanșator infecțios. Este o boală predominant a copiilor și adulților tineri. Prezentarea obișnuită este cu purpură peste fese și picioare inferioare, însoțită de dureri abdominale, sângerări gastro-intestinale și artralgii. De asemenea, poate apărea și nefrita și poate apărea până la 4 săptămâni de la apariția altor simptome. Biopsia țesutului afectat arată o vasculită cu depozite de IgA în peretele vasului. HSP este de obicei o

tulburare autolimitată care se instalează spontan fără tratament specific. Corticosteroizii și terapia imunosupresoare pot fi necesare la pacienții cu boală mai severă, în special în prezența nefritei.

Vasculita crioglobulinemică

Aceasta este o vasculită cu vase mici care se poate dezvolta la unii pacienți cu crioglobuline circulante, care sunt imunoglobuline care precipită la frig. Crioglobulinele sunt clasificate în trei tipuri (vezi Caseta 4.14, p. 88), iar tipurile II și III sunt asociate cu vasculita. Prezentarea tipică este cu erupție vasculitică la nivelul membrelor inferioare, artralgie, fenomen Raynaud și neuropatie. Unele cazuri sunt secundare infecției cu hepatită, iar altele sunt secundare altor boli autoimune. Pacienții afectați trebuie să fie examinați pentru dovezi de infecție cu hepatită B și C și, dacă rezultatele sunt pozitive, aceștia trebuie tratați corespunzător (pag. 952 și 955). Nu există un consens cu privire la cel mai bun mod de a trata vasculita crioglobulinemică în absența unui declanșator evident. Corticosteroizii și terapia imunosupresoare sunt adesea utilizate empiric, dar eficacitatea lor este incertă.

sindromul Behcet

Aceasta este o vasculită cu etiologie necunoscută care vizează în mod caracteristic arterele și venulele mici. Este rar în Europa de Vest, dar mai frecvent în țările „Ruta Mătăsii" din jurul Mediteranei și Japonia, unde există o asociere puternică cu HLA-B51.

Ulcerele bucale sunt universale (Fig. 25.50). Spre deosebire de ulcerele aftoase, acestea sunt de obicei profunde și multiple și durează 10-30 de zile. Ulcerele genitale sunt, de asemenea, o problemă frecventă, care apar în 60-80% din cazuri. Leziunile cutanate uzuale sunt eritemul nodos sau leziunile acneiforme, dar apar si tromboflebita migratoare si vasculita. Afectarea oculară este frecventă și poate include uveită anterioară sau posterioară sau vasculită retiniană. Afectarea neurologică apare în proporție de 5% și implică în principal trunchiul cerebral, deși pot fi afectate și meningele, emisferele și cordonul, determinând semne piramidale, leziuni ale nervilor cranieni, simptome de trunchi cerebral sau hemipareză. De asemenea, apar tromboze recurente. Afectarea renală este extrem de rară.

Diagnosticul se face în primul rând pe motive clinice (caseta 25.74), dar o trăsătură caracteristică care poate avea valoare diagnostică este testul de patergie, care implică înțeparea pielii cu un ac și căutarea dovezilor dezvoltării pustulei în decurs de 48 de ore.

Ulcerații genitale recurente

Leziuni oculare: uveită anterioară, uveită posterioară, celule în vitros la examenul cu lampă cu fantă, vasculită retiniană

Leziuni cutanate: eritem nodos, pseudofoliculita, leziuni papulopustuloase, noduli acneiformi

Test de patergie pozitivă

Ulcerația orală poate fi gestionată cu preparate topice cu steroizi (apele de gură solubile cu prednisolon, paste de steroizi). Colchicina poate fi eficientă pentru eritemul nodos și artralgie. Talidomida (100-300 mg pe zi timp de 28 de zile inițial) este foarte eficientă pentru ulcerațiile orale și genitale rezistente, dar este teratogenă și neurotoxică. Steroizii și imunosupresoarele sunt indicați pentru uveită și boli neurologice.

Policondrita recidivanta

Policondrita recidivanta este o boală inflamatorie rară a cartilajului care se prezintă în mod clasic cu durere acută și umflare a unuia sau ambelor paturi ale urechii, scutind porțiunea inferioară, necartilaginoasă. Aproximativ 30% dintre pacienți au boală autoimună sau a țesutului conjunctiv. Implicarea cartilajului traheobronșic duce la voce răgușită, tuse, stridor sau respirație șuierătoare. Alte manifestări includ colapsul podului nasului, sclerita, pierderea auzului și disfuncția valvei cardiace. Biopsia cartilajului arată un infiltrat inflamator în pericondriu. Atât VSH cât și CRP sunt crescute în boala activă. Testele funcției pulmonare, inclusiv bucle de volum de flux, ar trebui efectuate pentru a evalua gradul de boală laringotraheală, deoarece aceasta este o cauză importantă a mortalității. Boala ușoară răspunde de obicei la doze mici de steroizi sau AINS, în timp ce implicarea traheobronșică majoră necesită doze mari de steroizi și imunosupresoare, așa cum este descris pentru LES.

Osteoporoza

Osteoporoza este cea mai frecventă boală osoasă și afectează milioane de oameni din întreaga lume. Se estimează că fracturile legate de osteoporoză afectează aproximativ 30% dintre femei și 12% dintre bărbați din țările dezvoltate și reprezintă o problemă majoră de sănătate publică. Numai în Marea Britanie, fracturile sunt susținute de peste 250 000 de persoane anual, cu costuri de tratament de aproximativ 1,75 miliarde de lire sterline. Fracturile osteoporotice pot afecta orice os, dar cele mai frecvente locuri sunt antebrațul (fractura Colles), coloana vertebrală (fractura vertebrală) și șoldul (Fig. 25.51). Dintre acestea, fracturile de șold sunt cele mai grave. Mortalitatea lor imediată este de aproximativ 12% și există o creștere continuă a mortalității de aproximativ 20% în comparație cu martorii potrivite în funcție de vârstă. Tratamentul fracturii de șold reprezintă majoritatea costurilor de asistență medicală asociate cu osteoporoza.

Caracteristica definitorie a osteoporozei este reducerea densității osoase, ceea ce determină o deteriorare micro-arhitecturală a țesutului osos și duce la un risc crescut de fractură. Prevalența osteoporozei crește odată cu vârsta, reflectând faptul că densitatea osoasă scade odată cu vârsta, în special la femei (Fig. 25.52). Scăderea masei osoase asociată cu vârsta este însoțită de un risc crescut de fracturi (Fig. 25.53). Acest lucru se datorează în parte scăderii densității osoase, dar, mai important, riscului crescut de cădere, care crește odată cu vârsta (p. 172).

Fiziopatologia

Osteoporoza apare din cauza unui defect în atingerea masei osoase maxime și/sau din cauza pierderii accelerate de os. La indivizii normali, masa osoasă crește în timpul creșterii

scheletice pentru a atinge un vârf între 20 și 40 de ani, dar scade ulterior (vezi Fig. 25.52). La femei există o fază accelerată a pierderii osoase după menopauză din cauza deficitului de estrogen, care determină decuplarea resorbției osoase și a formării osoase, astfel încât cantitatea de os îndepărtată de osteoclaste depășește rata de formare a osului nou de către osteoblaste. Pierderea osoasă legată de vârstă este un proces distinct care explică pierderea osoasă treptată care apare odată cu înaintarea în vârstă la ambele sexe. Resorbția osoasă nu este crescută în mod deosebit, dar formarea osoasă este redusă și nu reușește să țină pasul cu resorbția osoasă. Acumularea de grăsime în spațiul măduvei osoase apare și din cauza unei scăderi legate de vârstă a capacității celulelor stem din măduva osoasă de a se diferenția în osteoblaste și a creșterii capacității lor de a se diferenția în adipocite.

Masa osoasă maximă și pierderea osoasă sunt reglate atât de factori genetici, cât și de mediu. Factorii genetici reprezintă până la 80% din variația populației în masa osoasă de vârf și alți factori determinanți ai riscului de fractură, cum ar fi turnover-ul osos și dimensiunea osului. Au fost identificate polimorfisme în mai multe gene care contribuie la patogeneza osteoporozei și multe dintre acestea se află în căile de semnalizare RANK și Wnt, care joacă un rol critic în reglarea turnover-ului osos (vezi Fig. 25.2, p. 1061). Cu toate acestea, acestea reprezintă doar o mică parte din contribuția genetică la osteoporoză și multe variante genetice suplimentare rămân de descoperit.

Factorii de mediu, cum ar fi exercițiile fizice și aportul de calciu în timpul creșterii și adolescenței, sunt importanți în maximizarea maximă a masei osoase și în reglarea ratelor de pierdere osoasă post-menopauză. Fumatul are un efect dăunător asupra densității minerale osoase (DMO) și este asociat cu un risc crescut de fractură, parțial pentru că femeile care fumează au o menopauză mai devreme decât nefumătoarele. Consumul excesiv de alcool este o cauză recunoscută a osteoporozei și fracturilor, dar consumul moderat nu modifică substanțial riscul.

Osteoporoza post-menopauză

Aceasta este cea mai frecventă cauză a osteoporozei din cauza efectelor deficienței de estrogen, așa cum este descris mai sus. Menopauza precoce (sub vârsta de 45 de ani) este un factor de risc deosebit de important.

Osteoporoza masculină

Osteoporoza este mai puțin frecventă la bărbați și o cauză secundară poate fi identificată în aproximativ 50% din cazuri. Cele mai frecvente sunt hipogonadismul, consumul de corticosteroizi (vezi mai jos) și alcoolismul. În hipogonadism, patogeneza este cea descrisă pentru osteoporoza post-menopauză, deoarece deficitul de testosteron are ca rezultat o creștere a turnover-ului osos și decuplarea resorbției osoase de la formarea osului. Factorii genetici sunt probabil importanți în 50% din cazuri fără o cauză identificabilă.

Osteoporoza indusă de corticosteroizi

Aceasta este o cauză importantă a osteoporozei care se referă la doza și durata terapiei cu corticosteroizi. Deși nu există o doză „sigură” de corticosteroid, riscul crește atunci când doza de prednisolon depășește 7,5 mg zilnic și este continuată mai mult de 3 luni. Corticosteroizii au efecte adverse asupra metabolismului calciului și asupra funcției celulelor osoase. O anomalie cheie este reducerea osului

Vârsta (ani) Vârsta (ani)

Fig. 25.53 Relația dintre vârstă și incidența fracturilor osteoporotice. Modificări ale incidenței fracturilor încheieturii mâinii, fracturilor vertebrale și fracturilor de șold odată cu vârsta.

formarea datorită efectului inhibitor direct asupra funcției osteoblastelor și a apoptozei osteoblastelor și osteocitelor induse de steroizi. Corticosteroizii inhibă, de asemenea, absorbția intestinală a calciului și provoacă o scurgere renală de calciu, iar aceasta tinde să reducă calciul seric, ducând la hiperparatiroidism secundar cu resorbție osoasă osteoclastică crescută. Hipogonadismul poate apărea și cu doze mari de steroizi.

Osteoporoza asociată sarcinii

Aceasta este o afecțiune rară care se prezintă de obicei cu dureri de spate și multiple fracturi vertebrale în timpul celui de-al doilea sau al treilea trimestru. Cauza este necunoscută, dar poate fi legată de o exagerare a pierderii osoase care apare în mod normal în timpul sarcinii, la pacientele cu masă osoasă preexistentă scăzută.

Alte cauze

Osteoporoza poate apărea ca o complicație a multor boli și tratamente medicamentoase (caseta 25.75). Primar

hiperparatiroidismul determină pierderea osoasă deoarece creșterea susținută a PTH crește turnover-ul osos, iar formarea osoasă nu poate ține pasul cu resorbția. Un mecanism similar funcționează în tireotoxicoză, determinat de niveluri crescute de hormoni tiroidieni. Boala Cushing este o cauză rară, identică ca mecanism cu osteoporoza indusă de corticosteroizi. Anorexia nervoasă provoacă osteoporoză prin deficit de calciu, greutate corporală scăzută și hipogonadism, în timp ce malabsorbția predispune la aceasta prin malnutriție, deficit de calciu și vitamina D și hiperparatiroidism secundar. Infecția cronică cu HIV predispune la osteoporoză datorită greutății corporale scăzute, activării imune cronice și terapiei antiretrovirale. Bolile inflamatorii cresc resorbția osoasă și suprimă formarea osoasă prin eliberarea de citokine proinflamatorii, cum ar fi IL-1 și TNF, și creșterea expresiei RANK de către limfocite. Mecanisme similare operează în anumite tipuri de cancer, care eliberează o varietate de factori de resorbție osoasă, inclusiv TNF, limfotoxina și proteina asociată hormonilor paratiroidieni (PTHrP). Boala Gaucher (p. 451) și mastocitoza sistemică

provoacă, de asemenea, eliberarea de factori de resorbție osoasă. Tiazolidindiole precum rosiglitazona inhibă diferențierea osteoblastelor și promovează diferențierea adipocitelor în măduva osoasă, ceea ce duce la reducerea formării osoase și la pierderea osoasă. Inhibitorii de aromatază provoacă osteoporoză prin reducerea conversiei periferice a androgenilor suprarenalieni în estrogeni, în timp ce agoniștii hormonilor de eliberare a gonadotrofinelor fac acest lucru provocând hipogonadism.

Caracteristici clinice

Pacienții cu osteoporoză sunt asimptomatici până când apare o fractură. Fractura osteoporotică a coloanei vertebrale se poate prezenta cu dureri acute de spate sau cu debut treptat a scăderii înălțimii și cifoză cu durere cronică. Durerea din fractura vertebrală acută poate radia ocazional către toracele anterior sau peretele abdominal și poate fi confundată cu un infarct miocardic sau o patologie intraabdominală, dar agravarea durerii prin mișcare și sensibilitatea locală sugerează ambele fractură vertebrală. Fracturile osteoporotice periferice prezintă durere locală, sensibilitate și deformare, adesea după un episod de traumatism minim. La pacienții cu fractură de șold, piciorul afectat este scurtat și rotit extern. Mulți pacienți prezintă osteopenie accidentală la o radiografie efectuată din alte motive.

Investigatii

Investigația pivot este absorbția cu raze X cu energie duală (DEXA) la nivelul coloanei vertebrale lombare și șoldului (vezi Fig. 25.8, p. 1066). Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții cu factori clinici de risc pentru osteoporoză (caseta 25.76) și cei

Vârsta scăzută a fracturilor traumatice > 50 de ani*

Caracteristicile clinice ale osteoporozei (scăderea înălțimii, cifoza)

Osteopenie la radiografie simplă

Terapia cu corticosteroizi (> 7,5 mg prednisolon pe zi timp de > 3 luni)

Istoric familial de fractură de șold

Greutate corporală mică (IMC < 18)

Menopauza precoce (< 45 ani)

Boli asociate cu osteoporoza

Risc de fractură crescut la analiza factorilor de risc (FRAX sau QFracture)

Evaluarea răspunsului osteoporozei la tratament cu un risc crescut de fractură pe 10 ani, așa cum este definit de un instrument de evaluare a riscului de fractură (site-uri web enumerate la p. 1135). Figura 25.54 oferă un algoritm pentru investigarea pacienților cu suspiciune de osteoporoză bazat pe factorii de risc clinic, evaluarea riscului de fractură și DEXA.

Trebuie făcută o anamneză pentru a identifica orice cauze predispozante, cum ar fi menopauza precoce, consumul excesiv de alcool, fumatul și terapia cu corticosteroizi. Semnele bolii endocrine, neoplaziei și bolii inflamatorii trebuie căutate la examenul clinic. Ar trebui să se facă un istoric al căderilor și să se efectueze un test „trezire și plecare", în special la pacienții mai în vârstă (p. 167). Trebuie efectuate funcția renală, funcția hepatică, funcția tiroidiană, imunoglobulinele și VSH, cu screening pentru boala celiacă (anticorpi anti-transglutaminază tisulară (tTG)). Măsurătorile serice ale vitaminei D și PTH 25(OH) sunt utile pentru a exclude deficitul de vitamina D și hiperparatiroidismul secundar. Hiperparatiroidismul primar trebuie suspectat dacă este prezentă hipercalcemie (p. 769). Nivelurile hormonilor sexuali și gonadotrofinelor trebuie măsurate la bărbații cu osteoporoză și la femeile sub 50 de ani. Biopsia osului transiliac este uneori necesară în osteoporoza cu debut precoce de cauză necunoscută sau când se suspectează osteomalacia coexistentă.

management

Scopul tratamentului este de a reduce riscul de fractură și acest lucru poate fi atins printr-o combinație de abordări non-farmacologice și farmacologice.

Intervenții non-farmacologice

Trebuie oferite sfaturi privind renunțarea la fumat, moderarea consumului de alcool, aportul alimentar adecvat de calciu și exercițiile fizice. Cei cu căderi recurente sau instabilitate la un test „trezi-te și pleci" ar trebui să fie îndrumați către o echipă multidisciplinară de prevenire a căderilor (p. 172). Protectoarele de șold pot reduce riscul de fractură de șold la pacienții selectați, dar aderența este adesea slabă.

S-a demonstrat că mai multe medicamente reduc riscul fracturilor osteoporotice în studiile randomizate controlate. Efectele lor asupra fracturilor vertebrale și non-vertebrale sunt, de asemenea, rezumate în Caseta 25.77.

Tratamentul medicamentos ar trebui luat în considerare la pacienții cu valori ale DMO sub -2,5 sau sub -1,5 în osteoporoza indusă de corticosteroizi, deoarece există dovezi că fracturile apar la o valoare mai mare a DMO la utilizatorii de steroizi și că medicamentele previn fracturile la pacienții cu scoruri T la acest nivel. Tratamentul trebuie luat în

considerare și la pacienții cu fracturi vertebrale, indiferent de DMO, cu excepția cazului în care acestea au rezultat în urma unor traumatisme semnificative.

Bifosfonați

Bifosfonații inhibă resorbția osoasă prin legarea de cristalele de hidroxiapatită de pe suprafața osului. Când osteoclastele încearcă să resoarbă osul care conține bifosfonați, medicamentul este eliberat în interiorul celulei, unde inhibă căile cheie de semnalizare care sunt esențiale pentru funcția osteoclastelor. Deși bifosfonații vizează în primul rând osteoclaste, formarea osului este, de asemenea, suprimată din cauza cuplării dintre formarea osului și resorbția osoasă și a unui efect inhibitor asupra osteoblastelor. Cu toate acestea, echilibrul efectului asupra turnover-ului osos este favorabil, rezultând o creștere a densității osoase datorată parțial mineralizării crescute a osului. Tratamentul cu bifosfonați duce de obicei la o creștere a DMO a coloanei vertebrale cu aproximativ 5-8% și a DMO a șoldului cu 2-4% în primii 3 ani de tratament și la platouri ulterior.

Acidul alendronic este bifosfonatul utilizat cel mai frecvent. Reduce riscul de fracturi vertebrale cu 40% și de fracturi non-vertebrale cu aproximativ 25% la femeile aflate în postmenopauză cu osteoporoză. Risedronatul este o alternativă cu eficacitate similară, dar poate fi mai bine tolerat la pacienții cu antecedente de tulburări gastro-intestinale. Ambele medicamente sunt eficiente în tratamentul osteoporozei induse de corticosteroizi. Ele pot fi, de asemenea, utilizate pentru a trata osteoporoza masculină, dar niciunul nu s-a dovedit a preveni fracturile non-vertebrale la bărbați. Ibandronatul este uneori utilizat, dar dovezile pentru prevenirea fracturilor nevertebrale sunt mai puțin solide. Acidul zoledronic este eficient în tratamentul osteoporozei post-menopauză, osteoporozei induse de corticosteroizi și osteoporozei la bărbați. Reduce riscul de fractură vertebrală cu aproximativ 75%, cu efecte similare cu acidul alendronic asupra fracturilor non-vertebrale. Este util în special pentru prevenirea secundară a fracturilor la pacienții vârstnici cu fractură de șold și reduce mortalitatea la acest grup, fiind singurul tratament care s-a dovedit că modifică acest lucru. Etidronatul reduce riscul de fractură vertebrală, dar efectele asupra fracturilor non-vertebrale sunt mai puțin puternice decât cele ale altor bifosfonați. Acum este rar folosit.

Bifosfonații orali sunt absorbiți slab din tractul gastrointestinal și trebuie administrați pe stomacul gol, cu apă plată; nu trebuie consumat niciun aliment timp de 30-45 de minute de la administrare. Tulburările gastro-intestinale superioare apar la aproximativ 5%, astfel încât bifosfonații orali trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu boală de reflux gastro-esofagian existentă. Acestea trebuie evitate la pacienții cu strictura esofagiană sau acalazie, deoarece comprimatele se pot lipi în esofag, provocând ulcerații și perforații. Cel mai frecvent efect advers al bifosfonaților intravenosi este o boală tranzitorie asemănătoare gripei, caracterizată prin febră, stare de rău, anorexie și dureri generalizate, care apare la 24-48 de ore după administrare. Acest lucru este autolimitat, dar poate fi tratat cu paracetamol sau AINS, dacă este necesar. Apare predominant după prima expunere, iar toleranța se dezvoltă ulterior. Alte efecte adverse sunt prezentate în Caseta 25.78. Osteonecroza maxilarului (ONJ) se caracterizează prin prezența osului necrotic în

mandibulă sau maxilar, care apare de obicei după extracția dintelui atunci când alveolența nu se vindecă. Cele mai multe cazuri de ONJ au apărut la pacienții cu cancer cu morbiditate coexistentă, cum ar fi infecția și diabetul, care au primit doze mari de bifosfonați intravenos; această complicație este foarte rară la pacienții care sunt tratați cu

25.78 Efecte adverse ale bifosfonaţilor Frecvente

Intoleranță gastrointestinală superioară (orală)

Răspuns în fază acută (intravenos)

Mai puţin frecvente

Fibrilație atrială (acid zoledronic intravenos)

Insuficiență renală (acid zoledronic intravenos)

Fracturi subtrohanteriene atipice

Rar

• Uveita • Osteonecroza maxilarului

regimuri de dozare utilizate în osteoporoză. Cu toate acestea, toți pacienții cărora li se administrează bifosfonați din orice motiv ar trebui sfătuiți să acorde atenție unei bune igiene orale. Nu există dovezi că întreruperea temporară a medicației la pacienții supuși extracției dentare este necesară sau modifică apariția ONJ. Fracturile subtrohanteriene atipice au fost descrise la pacienții care au primit bifosfonați pe termen lung și pot fi rezultatul supra-suprimarii remodelării osoase normale. În marea majoritate, beneficiile terapiei cu bifosfonați depășesc cu mult riscurile, dar este important ca tratamentul să se adreseze pacienților cu DMO scăzută, care sunt cel mai probabil să beneficieze.

Denosumab

Denosumab este un anticorp monoclonal care neutralizează efectele RANKL (vezi Figura 25.2, p. 1061); se administreaza prin injectie subcutanata la 6 luni in tratamentul osteoporozei. Este un inhibitor puternic al resorbției osoase și reduce riscul fracturilor de șold cu 40%, fracturilor vertebrale cu 70% și altor fracturi non-vertebrale cu 20%. Are puține efecte adverse, dar există rapoarte izolate de ONJ cu utilizare pe termen lung. Spre deosebire de bifosfonați, durata sa de acțiune este scurtă și trebuie administrat pe termen lung pentru a-și menține efectul asupra masei osoase și turnover-ului osos.

Calciu și vitamina D

Calciul și vitamina D au o eficacitate limitată în prevenirea fracturilor osteoporotice atunci când sunt administrate izolat, dar sunt utilizate pe scară largă ca adjuvant la alte tratamente, cel mai adesea ca preparate combinate care conțin 500 mg calciu și 800 U vitamina D. Ele sunt de cea mai mare valoare în prevenirea fracturilor de fragilitate la pacienții vârstnici sau instituționalizați care prezintă un risc ridicat de deficit de calciu și vitamina D.57.

Ranelat de stronțiu

Ranelatul de stronțiu reduce riscul de fractură vertebrală cu aproximativ 50% după 3 ani și riscul de fractură non-vertebrală cu 12%. Mecanismul de acțiune este puțin înțeles. Are un efect inhibitor slab asupra resorbției osoase, stimulează markerii biochimici ai formării osoase și este încorporat în cristalele de hidroxiapatită în locul calciului. Apar modificări mari ale DMO (12%), deși acesta este parțial un artefact datorat înlocuirii calciului cu stronțiul în mineralele osoase. Cel mai frecvent efect advers este diareea. Stronțiul este contraindicat la pacienții cu boli cardiovasculare datorită creșterii

Pierderea osoasa: din cauza turnover-ului osos crescut, cu o schimbare legata de varsta defect in diferentierea celulelor stromale din maduva osoasa pentru a forma adipocite spre deosebire de osteoblaste.

Fracturi datorate osteoporozei: cauza frecventa de morbiditate si mortalitate, desi vindecarea fracturilor nu este intarziata de varsta.

Fracturi recurente: cei care suferă o fractură de fragilitate prezintă un risc crescut de fractură ulterioară, așa că ar trebui investigați pentru osteoporoză și tratați dacă acest lucru este confirmat.

Căderi: factorii de risc pentru căderi (cum ar fi tulburările vizuale și neuromusculare) sunt factori de risc independenți pentru fractura de șold la femeile în vârstă, astfel încât intervenția pentru prevenirea căderilor este la fel de importantă ca și tratamentul osteoporozei (p. 172).

Acid zoledronic intravenos: reduce mortalitatea și fracturile ulterioare la pacienții vârstnici cu fracturi de șold.

Calciu și vitamina D: reduc riscul de fracturi la acestea

care sunt închise la domiciliu sau locuiesc în case de îngrijire.

risc de infarct miocardic. Există, de asemenea, un risc crescut de tromboză venoasă. Rareori, apare o erupție cutanată severă și aceasta este o indicație pentru oprirea tratamentului.

Hormonul paratiroidian

PTH este un agent anabolic care acționează prin stimularea formării de oase noi. Cel mai utilizat preparat este fragmentul 1-34 de PTH (teriparatidă) administrat printr-o singură injecție subcutanată zilnică de 20 pg. Teriparatida crește DMO cu 10% sau mai mult la subiecții osteoporotici și reduce riscul de fracturi vertebrale cu aproximativ 65% și de fracturi non-vertebrale cu 50%. De asemenea, este eficient în osteoporoza indusă de corticosteroizi și pare superior alendronatului în ceea ce privește creșterea DMO și reducerea fracturilor vertebrale. De asemenea, este eficient în osteoporoza masculină. PTH este scump și este de obicei rezervat pacienților cu osteoporoză severă (scor T BMD de -3,5 până la -4,0 sau mai mic) și celor care nu au răspuns adecvat la alte tratamente. Durata recomandată a tratamentului este de 24 de luni, după care pacienții trebuie să primească un medicament antiresorbtiv, precum un bifosfonat, pentru a menține creșterea DMO. Teriparatida nu trebuie administrată în același timp cu bifosfonații, deoarece acest lucru reduce efectul anabolic. La pacienții care sunt tratați cu teriparatidă din cauza lipsei de răspuns, tratamentele existente trebuie întrerupte. Fragmentul 1-84 de PTH acționează într-un mod similar cu teriparatidei, dar dovezile pentru prevenirea fracturii non-vertebrale sunt mai puțin solide.

Terapie de substituție hormonală, raloxifen și tibolonă

HRT ciclică cu estrogen și progestativ previne pierderea osoasă postmenopauză și reduce riscul de fracturi vertebrale și non-vertebrale la femeile aflate în postmenopauză. Este indicat în primul rând pentru prevenirea osteoporozei la femeile cu o menopauză precoce (p. 760) și pentru tratamentul femeilor cu osteoporoză la vârsta de cincizeci de ani și care au simptome supărătoare ale menopauzei. HRT trebuie evitată la femeile în vârstă cu osteoporoză stabilită, deoarece crește semnificativ riscul de cancer de sân și boli cardiovasculare. Raloxifenul acționează ca un agonist parțial la receptorii de estrogeni din oase și ficat, dar ca un antagonist în sân și endometru și este clasificat ca un modulator selectiv al receptorilor de estrogeni (SERM). Rezultă o

creștere modestă a DMO (2%) și o reducere cu 40% a fracturilor vertebrale, dar nu influențează riscul de fractură non-vertebrală și poate provoca crampe musculare și agravarea bufeurilor. Crește riscul de TEV într-o măsură similară cu HRT, dar reduce riscul de cancer de sân; nu influenteaza riscul de boli cardiovasculare. Bazedoxifenul este un SERM înrudit care are efecte similare cu raloxifenul. Tibolona este un steroid care are activitate agonistă parțială la receptorii de estrogen, progestativ și androgeni. Are efecte similare asupra DMO cu raloxifenul și s-a descoperit că previne fracturile vertebrale și non-vertebrale în osteoporoza post-menopauză. Tratamentul este asociat cu un risc ușor crescut de accident vascular cerebral, dar cu un risc redus de cancer de sân.

Alte medicamente

Calcitonina este un inhibitor de osteoclaste care are o eficacitate antifractură slabă, dar nu mai este utilizată în tratamentul osteoporozei din cauza îngrijorărilor cu privire la un risc crescut de cancer la utilizarea pe termen lung. Se foloseste ocazional (fara licenta) in tratamentul pe termen scurt al pacientilor cu fractura vertebrala acuta, cand se

administreaza prin injectie subcutanata sau intramusculara (100-200 U pe zi). Calcitriol (1,25(OH)2D3), metabolitul activ al vitaminei D, este autorizat pentru tratamentul osteoporozei, dar este rar utilizat deoarece datele privind prevenirea fracturilor sunt mai puțin solide decât pentru alți agenți.

Durata terapiei și răspunsul de monitorizare

Bifosfonații orali sunt administrați de obicei pe termen lung pentru osteoporoză, cu revizuirea periodică a necesității continue de terapie la intervale de 5 ani. Baza de dovezi privind durata tratamentului este limitată. Alendronatul și risedronatul par a fi sigure și eficiente timp de până la 10 ani la majoritatea pacienților, deși un studiu randomizat cu alendronat a arătat că ratele generale ale fracturilor au fost similare la cei cărora li s-a administrat o terapie de 5 ani, spre deosebire de 10. Studiile cu acid zoledronic intravenos au arătat că tratamentul de 3 ani oferă protecție egală împotriva fracturilor ca și tratamentul de 6 ani. Alte tratamente medicamentoase, cum ar fi HRT, raloxifen și denosumab, trebuie administrate continuu pentru un efect benefic. Durata optimă a tratamentului pentru stronțiu nu a fost stabilită. Pentru medicamentele anabolice, cum ar fi PTH, se administrează un curs de tratament de 2 ani și este urmat de terapie anti-resorbție pe termen lung.

Răspunsul la tratamentul medicamentos poate fi evaluat prin repetarea măsurătorilor DMO după 2-3 ani. Cu toate acestea, modificările DMO nu prezic bine eficacitatea anti-fractură și există puține dovezi că monitorizarea prin DMO sau markeri îmbunătățește aderența. Cu toate acestea, poate asigura pacientul că tratamentul funcționează. Deoarece precizia DMO a coloanei vertebrale (aproximativ 1%) este mai bună decât a șoldului (aproximativ 2,5%), DMO a coloanei vertebrale este cea mai bună pentru monitorizare. Pentru a fi siguri că s-a produs o schimbare, este necesară o precizie de aproximativ două ori mai mare (aproximativ 2% pentru coloana vertebrală, 5% pentru șold). Aceasta înseamnă că, în circumstanțe normale, ar fi trebuit să treacă cel puțin 2 ani înainte ca o scanare repetată să fie efectuată. Markerii biochimici ai turnover-ului osos, cum ar fi N-telopeptida (NTX), răspund mai repede decât DMO și pot fi utilizați pentru a evalua aderența, dar corelația cu eficacitatea anti-fractură este modestă. Răspunsul la tratament poate fi stabilit și prin măsurarea modificării înălțimii pacientului (pentru a evalua progresia osteoporozei vertebrale) și documentarea apariției fracturilor clinice.

Chirurgie

Chirurgia ortopedică este frecvent necesară pentru reducerea și stabilizarea fracturilor osteoporotice. Pacienții cu fractură intracapsulară a colului femural necesită, în general, hemi-artroplastie sau protezare totală de șold, având în vedere riscul ridicat de necroză avasculară.

Vertebroplastie și cifoplastie

Vertebroplastia (VP) este uneori utilizată în tratamentul fracturilor dureroase prin compresie vertebrală. Aceasta implică injectarea de metacrilat de metil (MMA) în corpul

vertebral afectat. Deși s-a constatat că VP oferă o ameliorare mai bună a durerii decât terapia medicală pe termen scurt, studiile controlate randomizate recente care au comparat VP cu o procedură simulată nu au arătat niciun beneficiu (caseta 25.80), indicând că reducerea durerii poate fi un răspuns placebo. Cifoplastia (KP) este utilizată în circumstanțe similare, dar în acest caz se introduce un ac în corpul vertebral afectat și se umflă un balon, care este apoi umplut cu MMA. Această procedură este mai eficientă decât tratamentul medical în ameliorarea durerii pe termen scurt, cu rezultate similare cu VP. Efectele KP nu au fost până acum comparate cu o procedură simulată. Ambele proceduri sunt în general sigure, dar efectele adverse grave includ compresia măduvei spinării și poate apărea embolus adipos.

EBM Vertebroplastie în vertebrale dureroase

1 fracturi

"Meta-analiză a datelor individuale ale pacientului din două studii controlate cu placebo de vertebroplastie nu a arătat niciun avantaj al tratamentului activ față de o procedură simulată".

• Staples MP, et al BMJ 2011; 343:d3952.

Managementul fracturii recurente

Deoarece tratamentele pentru osteoporoză sunt incomplet eficiente în prevenirea fracturilor, nu este neobișnuit să întâlniți pacienți care suferă fracturi recurente în timpul tratamentului. În aceste circumstanțe, este util să se efectueze DEXA pentru a determina dacă DMO a crescut, cu condiția să fi trecut suficient timp pentru a evalua acest lucru (vezi mai sus). Dacă DMO a crescut, atunci tratamentul trebuie continuat. Dacă nu a existat un răspuns DMO sau a avut loc o pierdere osoasă semnificativă, pacientul trebuie să fie întrebat despre aderență și întrebat dacă tratamentul este luat corect. Acest lucru este deosebit de important în cazul bifosfonaților orali, unde absorbția este slabă și este inhibată de alimente. Dacă pacientul pare să ia medicamentul corect și a avut loc o pierdere osoasă semnificativă, atunci trebuie luat în considerare un alt tratament.

Osteomalacie și rahitism

Aceste afecțiuni se caracterizează prin mineralizarea defectuoasă a oaselor din cauza deficitului de vitamina D, rezistenței la efectele vitaminei D sau hipofosfatemiei. Osteomalacia descrie la adulți un sindrom de mineralizare osoasă defectuoasă, dureri osoase, creșterea osoasă

fragilitate și fracturi. Rahitismul este sindromul echivalent la copii și se caracterizează prin mărirea plăcii de creștere și deformarea osoasă. Boala rămâne răspândită la persoanele în vârstă fragile, care au o dietă proastă și o expunere limitată la lumina soarelui, și la unele femei musulmane care trăiesc în latitudinile nordice. Există patru cauze principale de osteomalacie și rahitism (caseta 25.81).

Deficit de vitamina D

Cea mai frecventă cauză a osteomalaciei și rahitismului este deficitul de vitamina D, care poate rezulta fie din lipsa expunerii la soare, din care provine majoritatea vitaminei D; deficit alimentar (Fig. 25.55); sau malabsorbția vitaminei D la pacienții cu boli gastrointestinale.

Fiziopatologia

Sursa de vitamina D și căile implicate în reglarea metabolismului acesteia sunt prezentate în Figura 25.55. La persoanele normale, vitamina D (cunoscută și sub numele de colecalciferol) provine din două surse: aproximativ 70% este produsă în piele din 7-dehidrocolesterol sub influența luminii ultraviolete, în timp ce restul de 30% provine din dietă. La intrarea în circulație, vitamina D este hidroxilată în ficat pentru a forma 25(OH) vitamina D și aceasta este hidroxilată în continuare în rinichi pentru a forma 1,25(OH)2D, metabolitul activ biologic. 1,25(OH)2D acționează în primul rând asupra intestinului pentru a crește absorbția intestinală de calciu, dar acționează și asupra scheletului pentru a stimula remodelarea osoasă. Sinteza 1,25(OH)2D este reglată de o buclă de feedback negativ orchestrată de glandele paratiroide. Când nivelurile de vitamina D scad - de exemplu, ca urmare a expunerii reduse la lumina soarelui sau a lipsei dietei - scad și nivelurile de 25(OH)D și 1,25(OH)2D, ceea ce duce la o reducere a absorbției de calciu din intestin. Acest lucru determină scăderea nivelului de calciu seric, iar acest lucru este detectat de receptorii de detectare a calciului de pe celulele principale paratiroidiene, care răspund prin secretarea hormonului paratiroidian (PTH). Nivelurile crescute de PTH restabilește nivelul de calciu la normal prin stimularea producției de 1,25(OH)2D, reducând excreția renală de calciu și crescând resorbția osoasă. Excreția renală de fosfat crește, de asemenea, scăzând nivelurile serice de fosfat. Inițial, aceste modificări sunt eficiente în menținerea nivelurilor normale de calciu seric, dar, cu deficit prelungit de vitamina D, rezervele de 25(OH)D se epuizează progresiv (prin creșterea conversiei 25(OH)D în 1,25(OH)2D), ducând la hipocalcemie și hipocalcemie cu demineralizarea progresivă a scheletelor și a sindromului rickett clinic.

Caracteristici clinice

Deficitul de vitamina D la copii provoacă întârziere în dezvoltare, hipotonie musculară, craniotabi (zone mici neosificate în oasele membranoase ale craniului care cedează la presiunea degetelor cu o senzație de crăpare), înălțirea oaselor frontale și parietale și închiderea întârziată a fontanelei anterioare, mărirea epifizelor la capătul inferior al

costonului și al radiusului costal. („rozariul șocat”). Osteomalacia la adulți se prezintă insidios. Osteomalacia uşoară poate fi asimptomatică sau

prezentă cu fracturi și mimează osteoporoza. Osteomalacia mai severă se prezintă cu dureri musculare și osoase, stare generală de rău și fracturi de fragilitate. Slăbiciunea mușchilor proximali este proeminentă și pacientul poate merge cu un mers clătinând și se poate lupta să urce scările sau să se ridice de pe scaun. Poate exista sensibilitate osoasa si musculara la presiune si poate sa apara dureri osoase focale din cauza fracturilor de fisuri ale coastelor si pelvisului.

Investigatii

Diagnosticul poate fi pus de obicei pe un screen biochimic cu măsurarea serului 25(OH)D și PTH. De obicei, nivelurile serice de ALP sunt crescute, nivelurile de 25(OH)D sunt scăzute sau nedetectabile și PTH este crescut. Nivelurile serice de calciu și fosfat pot fi, de asemenea, scăzute, dar valorile normale nu exclud diagnosticul. Razele X sunt normale până la stadiul avansat al bolii, când se pot observa zone focale radiotransparente (pseudofracturi sau zone Looser) în coaste, pelvis și oasele lungi (Fig. 25.56A). Osteopenia radiografică este frecventă și prezența fracturilor de zdrobire vertebrală poate provoca confuzie cu osteoporoza. La copii, există îngroșarea și lărgirea plăcii epifizare. Scanarea osoasă cu radionuclizi poate arăta mai multe puncte fierbinți în coaste și pelvis la locul fracturilor, iar aspectul poate fi confundat cu metastaze. Acolo unde există îndoieli, diagnosticul poate fi confirmat prin biopsie osoasă, care arată trăsăturile patognomonice ale măririi grosimii și extinderii cusăturilor osteoide (Fig. 25.56B).

management

Osteomalacia și rahitismul răspund prompt la tratamentul cu vitamina D (250-1000 pg pe zi), cu ameliorare clinică rapidă, o creștere a 25(OH)D seric și o reducere a PTH. Nivelurile serice de ALP uneori cresc inițial pe măsură ce mineralizarea osului crește, dar în cele din urmă

Fig. 25.56 Osteomalacia. A] Radiografia pelvisului care arată zonele lui Looser (săgeată). B] Fotomicrografie a biopsiei osoase de la pacient osteomalacic care arată cusături groase de osteoide (colorate în albastru deschis) care acoperă aproape toată suprafața osului. Osul calcificat este colorat cu albastru închis.

se încadrează în intervalul de referință pe măsură ce boala osoasă se vindecă. După 3-4 luni, tratamentul poate fi, în general, întrerupt sau doza de vitamina D redusă la un nivel de întreținere de 10-20 pg de colecalciferol pe zi, cu excepția pacienților cu boală de bază, cum ar fi malabsorbția, la care pot fi necesare doze mai mari.

Rahitism rezistent la vitamina D

Termenul de rahitism rezistent la vitamina D (VDRR) descrie osteomalacia și rahitismul cauzat de:

mutații de inactivare ale enzimei 25-hidroxivitamina D 1a-hidroxilază (CYP27B1), care transformă 25(OH)D în metabolitul activ 1,25(OH)2D3 (tip I VDRR)

mutații inactivatoare ale receptorului de vitamina D, care îi afectează capacitatea de a activa transcripția (tip II VDRR).

Caracteristicile clinice sunt similare cu cele ale rahitismului infantil și diagnosticul este de obicei suspectat pentru prima dată când pacientul nu răspunde la suplimentele cu vitamina D. Deoarece ambele sunt tulburări recesive, consanguinitatea este frecventă, dar poate exista sau nu un istoric familial pozitiv. Caracteristicile biochimice ale bolii de tip I sunt similare cu deficitul de vitamina D, cu excepția faptului că nivelurile de 25(OH)D sunt normale. În boala de tip II, 25(OH)D este normal, dar valorile PTH și 1,25(OH)2D3 sunt crescute. Tipul I poate fi tratat cu metaboliții activi ai vitaminei D, 1 a-hidroxivitamina D (1-2 pg pe zi, pe cale orală) sau 1,25 dihidroxivitamina D (0,25-1,5 pg pe zi, pe cale orală), cu sau fără suplimente de calciu, în funcție de dieta pacientului. VDRR de tip II este extrem de dificil de tratat, dar uneori răspunde parțial la doze foarte mari de metaboliți activi ai vitaminei D și suplimente de calciu și fosfat.

Rahitism renal și osteomalacie

Osteomalacia și rahitismul apar la pacienții cu insuficiență renală cronică din cauza defectelor de sinteză a 1,25(OH)2D3 renal sau din cauza tratamentului supraagresiv cu lianți orali de fosfat. Patogenia și managementul sunt discutate la pagina 486.

Rahitism hipofosfatemic și osteomalacie

Rahitismul și osteomalacia pot apărea ca rezultat al defectelor moștenite sau dobândite în reabsorbția tubulară renală a fosfatului și mai rar la pacienții cu tumori care secretă substanțe fosfaturice (vezi Caseta 25.81).

Fiziopatologia

Nivelurile circulante ale FGF23 joacă un rol critic în reglarea fosfatului seric prin modularea expresiei transportatorilor de fosfat dependenți de sodiu în rinichi, care sunt responsabili

pentru reabsorbția tubulară renală a fosfatului. Osteocitele sunt sursa principală de FGF23, iar nivelurile de expresie sunt reglate de proteinele DMP1 și PHEX, care sunt produse și de osteocite (vezi Fig. 25.2, p. 1061). Mutațiile moștenite care afectează aceste proteine sunt rezumate în Caseta 25.81 și reprezintă majoritatea cazurilor de rahitism hipofosfatemic. Rahitismul hipofosfatemic dobândit este cauzat în principal de supraproducția de FGF23 de către tumori.

Caracteristici clinice și diagnostic

Tulburările ereditare se prezintă de obicei în copilărie cu rahitism. Diagnosticul se pune pe baza vârstei fragede la debut și a prezenței hipofosfatemiei cu pierdere renală de fosfat, în absența deficitului de vitamina D. Diagnosticul molecular poate defini mutația cauzală. Osteomalacia hipofosfatemică indusă de tumori se prezintă cu simptome severe, rapid progresive la pacienții fără un factor predispozant evident pentru osteomalacie. Trebuie depuse eforturi intense pentru a identifica tumora subiacentă, de obicei ocultă, cu RMN sau CT pentru întregul corp.

management

Tratamentul este cu suplimente de fosfați (1-4 g pe zi) și metaboliți activi ai vitaminei D (1a-hidroxivitamina D, 1-2 pg pe zi, sau 1,25 dihidroxivitamina D, 0,25-1,5 pg pe zi) pentru a favoriza absorbția intestinală a calciului și a fosfaților. Scopul este ameliorarea simptomelor, restabilirea creșterii normale, menținerea nivelurilor de fosfat seric în intervalul de referință și normalizarea nivelurilor ALP. Nivelurile de calciu, fosfat, ALP și funcția renală trebuie monitorizate. Osteomalacia indusă de tumoră poate fi tratată în același mod, dar în mod ideal ar trebui tratată cu excizia chirurgicală a tumorii, deoarece aceasta este curativă.

Hipofosfatazia

Hipofosfatazia este o tulburare autosomal recesivă cauzată de mutații inactivante ale genei TNALP care afectează funcția ALP, ducând la acumularea de pirofosfat și inhibarea mineralizării osoase. Poate apărea și condrocalcinoza. Diagnosticul trebuie suspectat la pacienții osteomalacici cu niveluri scăzute sau nedetectabile de ALP seric, dar niveluri normale ale metaboliților de calciu, fosfat, PTH și vitamina D. Tratamentul medical cu injecții de ALP recombinant a fost introdus recent cu rezultate promițătoare.

Alte cauze ale osteomalaciei

Acestea sunt rezumate în Caseta 25.81. Intoxicația cu aluminiu este acum rară din cauza utilizării reduse a lianților de fosfat care conțin aluminiu și a eliminării aluminiului din sursele de apă utilizate în dializă. Dacă se suspectează intoxicația cu aluminiu, diagnosticul poate fi confirmat prin demonstrarea aluminiului pe frontul de calcificare într-o biopsie osoasă. Osteomalacia datorată bifosfonaților a fost descrisă în cea mai mare parte la pacienții cu boala Paget cărora li s-a administrat etidronat și pamidronat în doză mare. De obicei este asimptomatică și vindecarea are loc atunci când tratamentul este oprit. Aportul

excesiv de fluor provoacă osteomalacie datorită inhibării directe a mineralizării și este comun în părțile lumii unde există un conținut ridicat de fluor în apa de băut. Condiția se inversează atunci când aportul de fluor este redus.

boala Paget a osului

Boala Paget a osului (BDP) este o afecțiune frecventă caracterizată prin zone focale de remodelare osoasă crescută și dezorganizată. Afectează în cea mai mare parte scheletul axial, iar oasele care sunt frecvent implicate includ pelvisul, femurul, tibia, coloana lombară, craniul și scapula. Este rareori diagnosticată înainte de vârsta de 40 de ani, dar crește treptat în incidență ulterior pentru a afecta până la 8% din populația Regatului Unit până la vârsta de 85 de ani. Boala este frecventă la caucazienii din nord-vestul și sudul Europei, dar este rară la scandinavi, asiatici, chinezi și japonezi. Aceste diferențe etnice persistă după migrație, susținând importanța factorilor genetici în etiologie, dar incidența PDB a scăzut în unele țări în ultimii 25 de ani, sugerând că declanșatorii de mediu joacă, de asemenea, un rol.

Anormalitatea primară este creșterea resorbției osoase osteoclastice, însoțită de fibroză medulară, creșterea vascularității osoase și creșterea activității osteoblastelor. Osul din PDB este anormal din punct de vedere arhitectural și are rezistență mecanică redusă. Osteoclastele din PDB sunt crescute ca număr, sunt neobișnuit de mari și conțin corpuri de incluziune nucleare caracteristice. Factorii genetici sunt importanți, iar mutațiile genei SQSTM1 sunt o cauză comună a PDB clasică. Prezența corpurilor de incluziune nucleară în osteoclaste a alimentat speculațiile că PDB ar putea fi cauzată de o infecție cu virus lentă cu rujeolă sau ciurală, dar dovezile sunt contradictorii. Factorii biomecanici pot ajuta la determinarea modelului de implicare, deoarece PDB începe adesea la locurile de inserții musculare în os și, în unele cazuri, se localizează la oase sau membre care au fost supuse unor traume repetitive sau suprasolicitare. Implicarea osului subcondral poate compromite articulația și poate predispune la OA („artropatie pagetică").

Caracteristici clinice

Prezentarea clasică este cu dureri osoase, deformare, surditate și fracturi patologice, dar mulți pacienți sunt asimptomatici și diagnosticați în urma unei radiografii anormale sau a unui test de sânge efectuat din alt motiv. Semnele clinice includ deformarea și expansiunea osoasă, creșterea căldurii peste oasele afectate și fractura patologică. Deformarea osului este cea mai evidentă în oasele care poartă greutăți, cum ar fi femurul și tibia, dar atunci când craniul este afectat, pacientul se poate plânge că pălăriile nu se mai potrivesc din cauza măririi craniene. Problemele neurologice, cum ar fi surditatea, defecte ale nervilor cranieni, durerea rădăcinii nervoase, compresia măduvei spinării și stenoza spinării, sunt complicații recunoscute datorate măririi oaselor afectate și invadării măduvei spinării și a foramenelor nervoase. În mod surprinzător, surditatea rezultă rareori din compresia nervului auditiv, dar este conducătoare din cauza osteosclerozei osului temporal. Vascularitatea crescută a

osului Pagetic îngreunează procedurile operatorii și, în cazuri extreme, poate precipita insuficiență cardiacă cu debit mare la pacienții vârstnici cu rezervă cardiacă limitată. Osteosarcomul este o complicație rară, dar gravă, care se prezintă cu debut subacut al durerii în creștere și umflarea locului afectat.

Investigatii

Trăsăturile caracteristice sunt o ALP seric crescută și o expansiune osoasă pe raze X, cu zone alternante de radiotransparente și osteoscleroză (Fig. 25.57B). ALP este normală în aproximativ 5% din cazuri, de obicei din cauza implicării monostotice. Scanarea osoasă cu radionuclizi este utilă pentru a defini prezența și amploarea bolii (Fig. 25.57A). Dacă scanarea osoasă este pozitivă, trebuie efectuate radiografii ale unui os afectat pentru a confirma diagnosticul. Biopsia osoasă nu este de obicei necesară, dar poate ajuta la excluderea metastazelor osteosclerotice în cazurile de incertitudine diagnostică.

management

Principala indicație pentru tratamentul cu inhibitori ai resorbției osoase este durerea osoasă care se crede că se datorează activității metabolice crescute (caseta 25.82). Este adesea dificil să diferențiezi acest lucru de durere din cauza complicațiilor precum deformarea osoasă, simptomele compresiei nervoase și OA. Dacă există îndoieli, poate fi util să faceți un test terapeutic al terapiei antiresorbtive pentru a determina dacă simptomele se îmbunătățesc. Un răspuns pozitiv indică faptul că durerea s-a datorat activității metabolice crescute. Aminobisfosfonații pamidronat, zoledronat și risedronat sunt mai eficienți decât bifosfonații simpli, cum ar fi etidronatul și tiludronatul, la suprimarea turnover-ului osos în PDB, dar efectele lor asupra durerii sunt similare. Deși bifosfonații suprimă turnover-ul osos în PDB, nu există dovezi care să arate că aceștia modifică istoria naturală sau previn complicațiile. Calcitonina poate fi folosită ca alternativă, dar este mai puțin convenabilă de administrat și mai scumpă. Pot fi administrate cursuri repetate de bifosfonați sau calcitonină dacă simptomele reapar. Dacă simptomele nu răspund la terapia antiresorbtivă, este probabil ca durerea să se datoreze unei complicații a bolii și aceasta ar trebui gestionată conform principiilor descrise la pagina 1085.

Alte boli osoase

Sindromul distrofiei simpatice reflexe

Sindromul distrofiei simpatice reflexe (RSDS) sau algodistrofia, se prezintă cu debut treptat de durere severă, umflare și sensibilitate locală, care afectează de obicei o extremitate a unui membru. Se caracterizează prin osteoporoză localizată a membrului afectat și semne de disfuncție autonomă regională, cum ar fi transpirația anormală, schimbarea culorii și a temperaturii. Este de obicei declanșată de fractură, care apare la până la 25% dintre pacienții cu fractură Colles. De asemenea, se poate asocia cu leziuni ale țesuturilor moi, sarcină și boli intercurente sau se poate dezvolta spontan. Cauza este necunoscută, dar se crede că hiperactivitatea sistemului nervos simpatic este responsabilă pentru multe dintre caracteristicile sale.

Diagnosticul este clinic, dar susținut de osteoporoza neuniformă a osului afectat pe raze X, de o creștere locală a captării izotopilor la scanarea osoasă (Fig. 25.58) sau de edem medular la RMN. Diagnosticul diferențial include infecția și malignitatea. De obicei, diagnosticul de RSD este clar din motive clinice și prin absența unui răspuns de fază acută sau a altor caracteristici sistemice de malignitate, dar o biopsie a locului afectat poate fi efectuată dacă este necesar și arată de obicei doar osteopenie locală.

Scopul tratamentului este de a controla durerea și de a încuraja mobilizarea. Analgezice, AINS, agenți antineuropatici, calcitonina, corticosteroizi, antagoniști ai receptorilor Ș-adrenergici (blocante P), simpatectomie și bifosfonați au fost toate încercate, dar niciunul nu este deosebit de eficient. Deși unele cazuri se rezolvă în timp, multe au simptome persistente și nu reușesc să-și recapete funcția normală.

Osteonecroza

Osteonecroza descrie moartea osului din cauza afectarii aportului de sânge. Cele mai frecvent afectate locații sunt capul femural, capul humeral și condilii femurali. În unele cazuri, afecțiunea apare ca urmare a unei traume directe care întrerupe alimentarea cu sânge a osului afectat. Acesta este motivul osteonecrozei capului femural la pacienții cu fracturi subtrohanteriene ale colului femural și la pacienții cu trombofilie și hemoglobinopatii, cum ar fi siclemia. Alți factori predispozanți importanți includ tratamentul cu corticosteroizi în doze mari, excesul de alcool, LES și radioterapia, dar în multe dintre aceste afecțiuni, fiziopatologia este puțin înțeleasă. Prezentarea este cu durere localizată pe locul afectat, care este exacerbată prin suportarea greutății. Diagnosticul poate fi confirmat prin RMN, care evidențiază semne de necrozare a osului subcondral și edem de măduvă osoasă. Razele X sunt normale în stadiile incipiente, dar mai târziu pot prezenta semne de osteoscleroză și deformare a osului afectat. Nu există un tratament specific. Managementul ar trebui să se concentreze pe controlul durerii și pe încurajarea mobilizării (p. 1085). Simptomele se ameliorează adesea spontan în timp, dar poate fi necesară înlocuirea articulației la pacienții care au durere persistentă în asociere cu leziuni structurale semnificative ale articulației afectate.

osteocondrita lui Scheuermann

Această tulburare afectează predominant băieții adolescenți, care dezvoltă o cifoză dorsală în asociere cu osificarea radiografică neregulată a plăcilor terminale vertebrale. Are o componentă genetică puternică și poate fi moștenită într-o manieră autosomal dominantă. Majoritatea pacienților sunt asimptomatici, dar pot apărea dureri de spate, agravate de efort și ameliorate de odihnă. Exercițiile fizice excesive și munca manuală grea înainte de apariția fuziunii epifizare pot agrava simptomele. Managementul constă în sfaturi pentru evitarea activității excesive și exerciții posturale de protecție. Rareori, poate fi necesară o intervenție chirurgicală corectivă dacă există o deformare severă. La vârsta adultă, osteocondrita Scheuermann poate fi uneori complicată de dezvoltarea

OA secundară, care poate provoca dureri de spate. Ocazional, deformarea vertebrală și cifoza pot fi confundate cu fracturi vertebrale osteoporotice în timpul vieții adulte, dar acest lucru poate fi exclus prin examinarea DEXA, care arată de obicei valori DMO normale sau crescute în boala Scheuermann.

Displazia fibroasă poliostotică

Aceasta este o tulburare dobândită cauzată de mutații ale genei GNAS1, caracterizată prin dureri osoase focale sau multifocale, deformare și expansiune osoasă și fracturi patologice. Caracteristicile asociate includ disfuncția endocrină, în special pubertatea precoce și pigmentarea pielii cafe-au-lait (sindrom McCune-Albright). Diagnosticul se face prin imagistică, care arată leziuni focale, predominant osteolitice, și expansiune osoasă pe raze X și captare focală crescută la scanarea osoasă. Afecțiunea poate să semene cu boala Paget a osului, dar vârsta mai timpurie de debut și modelul de implicare sunt de obicei distinctive. Managementul este simptomatic. Chirurgia este uneori necesară pentru tratamentul fracturilor și deformărilor. Foarte rar, pot apărea modificări maligne și trebuie suspectate dacă există o creștere bruscă a durerii și umflăturii. Există dovezi limitate că pamidronatul intravenos poate ajuta durerile osoase și poate promova vindecarea leziunilor litice.

Osteogeneza imperfectă

Osteogeneza imperfectă (OI) este numele dat unui grup de afecțiuni caracterizate prin osteoporoză severă și fracturi multiple în copilărie și copilărie. Cele mai multe cazuri sunt cauzate de mutații ale genelor COL1A1 și COL1A2, care codifică proteinele care alcătuiesc colagenul de tip I. Acest lucru duce fie la o producție redusă de colagen (în OI ușoară), fie la formarea de lanțuri anormale de colagen care sunt degradate rapid (în OI severă). Majoritatea pacienților au moștenire dominantă, dar au fost descrise forme recesive, cauzate de mutații ale genelor CRTAP și LEPRE, care sunt implicate în modificarea post-translațională a colagenului. Mulți pacienți nu au antecedente familiale și se presupune că au noi mutații. Severitatea variază de la letală neonatală (tip II), la foarte severă cu fracturi multiple în copilărie și copilărie (tipurile III și IV), până la ușoară (tip I), în care pacienții afectați au de obicei scleră albastră. Diagnosticul de OI este de obicei evident clinic. În copilărie, boala poate fi confundată cu o vătămare non-accidentală, iar la vârsta adultă cu osteoporoză. În astfel de cazuri, testarea genetică poate avea valoare diagnostică. Tratamentul este multidisciplinar, implicând reducerea și fixarea chirurgicală a fracturilor și corectarea deformărilor membrelor, precum și kinetoterapie și terapie ocupațională pentru reabilitarea pacienților cu deformări osoase. Bifosfonații sunt utilizați pe scară largă în tratamentul OI, în special pamidronatul intravenos la copii, dar există dovezi limitate că acest lucru previne fracturile sau deformarea.

Osteopetroza

Osteopetroza este un grup rar de boli ereditare cauzate de insuficiența funcției osteoclastelor. Prezentarea este foarte variabilă, variind de la o tulburare letală care se

prezintă cu insuficiență medulară la sugar până la o formă mai ușoară și uneori asimptomatică care se prezintă la vârsta adultă. Osteopetroza severă este moștenită în mod autosomal recesivă și se prezintă cu insuficiență de a prospera, întârziere a dentiției, paralizii ale nervilor cranieni (datorită absenței foraminelor craniene), orbire, anemie și infecții recurente datorate insuficienței măduvei osoase. Tipul adultonset (boala Albers-Schonberg) prezintă moștenire autosomal dominantă și prezintă dureri osoase, paralizii ale nervilor cranieni, osteomielita, OA sau fractură sau este uneori detectat ca o constatare radiografică incidentală. Mutațiile responsabile fie afectează genele care reglează diferențierea osteoclastelor (RANK, RANKL), provocând osteopetroză „săracă în osteoclaste", fie afectează genele implicate în resorbția osoasă, cauzând osteopetroză „bogată în osteoclaste". Acestea includ mutații ale genei TCIRG1, care codifică o componentă a pompei de protoni a osteoclastelor și mutații ale genei CLCN7, care codifică pompa de clorură a osteoclastelor. Managementul este dificil. Tratamentul cu IFN-y poate îmbunătăți numărul de sânge și poate reduce frecvența infecțiilor, dar în cazuri severe este necesar transplantul de celule stem hematopoietice pentru a oferi o sursă de osteoclaste care resorb osul în mod normal.

Displazii osoase sclerozante

Acestea sunt boli rare caracterizate prin osteoscleroză și creșterea formării osoase. Boala Van Buchem și sclerosteoza sunt tulburări recesive cauzate de mutații cu pierdere a funcției ale genei SOST (vezi Fig. 25.2, p. 1061). Lipsa sclerostinei rezultată determină creșterea formării osoase și creșterea excesivă a oaselor, ducând la mărirea craniului și a maxilarului, statură înaltă și paralizii ale nervilor cranieni. Nu există un tratament eficient. Sindromul de masă osoasă ridicată este o afecțiune benignă caracterizată printr-o densitate osoasă neobișnuit de mare. Majoritatea pacienților sunt asimptomatici, dar poate apărea o creștere excesivă a osului la nivelul gurii. Tratamentul nu este de obicei necesar. Boala Camurati-Engelmann este o afecțiune autosomal dominantă cauzată de câștigul funcției în gena TGFB1. Se prezintă cu dureri osoase, slăbiciune musculară și osteoscleroză care afectează în principal diafiza oaselor lungi. Corticosteroizii pot ajuta durerile osoase, deși de obicei sunt necesare și analgezice.

TUMORI OSOSE ŞI ARTICULAŢIILOR

Tumorile primare ale oaselor și articulațiilor sunt rare, au o incidență maximă în copilărie și adolescență și pot fi benigne sau maligne (caseta 25.83). boala Paget de

25.83 Tumori primare ale sistemului musculo-scheletic

os (p. 1128) reprezintă majoritatea cazurilor de osteosarcom care apar peste vârsta de 40 de ani.

Osteosarcom

Osteosarcomul se prezintă cu durere locală, umflare și sensibilitate. Razele X pot arăta expansiune a osului cu o masă de țesut moale înconjurătoare, care conține adesea insule de calcificare, dar o evaluare suplimentară prin RMN sau CT este necesară pentru a determina extinderea tumorii. Diagnosticul poate fi confirmat prin biopsie, dar aceasta trebuie făcută după trimiterea la o echipă de specialitate. Tratamentul depinde de tipul histologic, dar în general implică îndepărtarea chirurgicală a tumorii, urmată de chimioterapie și radioterapie. Prognosticul este excelent în cazul tumorilor benigne şi, de asemenea, în general bun în cazurile care apar în copilărie și adolescență. Prognosticul este nefavorabil la pacienții vârstnici cu osteosarcom asociat cu boala Paget a osului.

Boala osoasa metastatica

Boala osoasă metastatică se poate prezenta într-o varietate de moduri: cu durere osoasă progresivă localizată sau generalizată, durere regională generalizată, simptome de compresie a măduvei spinării sau durere acută datorată fracturii patologice. Caracteristicile sistemice, cum ar fi scăderea în greutate și anorexia, și simptomele asociate tumorii primare sunt adesea prezente. Tumorile care metastazează cel mai frecvent la oase sunt mielomul și cele ale bronhiilor, sânului, prostatei, rinichilor și tiroidei. Managementul este discutat în capitolul 11.

IMPLICAREA REUMATOLOGICĂ ÎN ALTE BOLI

Multe boli sistemice pot afecta sistemul locomotor și multe medicamente pot provoca efecte locomotorii adverse (Caseta 25.84). Cele mai comune exemple sunt descrise aici. Boala osoasa in sarcoidoza este descrisa la pagina 710, hemofilia la pagina 1051 si anemia falciforme la pagina 1032.

Boală malignă

Boala malignă poate provoca o varietate de probleme musculo-scheletice non-metastatice (caseta 25.85). Una dintre cele mai izbitoare este osteoartropatia pulmonară hipertrofică, caracterizată prin umflarea dureroasă a membrelor, formarea de os periostal și artralgie/artrita. Cele mai frecvente cauze sunt carcinomul bronșic și mezoteliomul (pag. 699 și 719), dar afecțiunea poate fi moștenită atunci când este cauzată de mutații inactivate ale genei HPGD, care este responsabilă de degradarea PGE2, sugerând că supraproducția de prostaglandine poate juca în general un rol cauzal în clubbing. Scanările osoase arată absorbția periostală crescută înainte ca osul nou să fie evident pe raze X. Cursul urmează cel al malignității de bază și se rezolvă dacă aceasta este vindecată.

Poliartrita

Dermatomiozita si polimiozita

Osteomalacia hipofosfatemică

Osteoartropatie hipertrofică

Vasculita, boala țesutului conjunctiv

sindromul Raynaud

Sindrom asemănător polimialgiei reumatice

Boala endocrina

Hipotiroidismul (p. 743) se poate prezenta cu sindrom de tunel carpian sau, rar, cu miopatie proximală simetrică foarte dureroasă cu hipertrofie musculară. Ambele se rezolvă cu înlocuirea tiroxinei. Hiperparatiroidismul (p. 769) predispune la boala de depunere de pirofosfat de calciu dihidrat si la periartrita calcificata, mai ales la pacientii cu boala renala.

Diabetul zaharat (cap. 21) determină în mod obișnuit cheiroartropatie diabetică caracterizată prin încordarea pielii și a structurilor periarticulare, determinând deformări de flexie ale degetelor care pot fi dureroase. Osteopatia diabetică se prezintă ca durere în antepicior cu progresie radiografică de la osteopenie la osteoliza completă a falangelor și metatarsienilor. Diabetul predispune si la capsulita adeziva, contractura Dupuytren, artrita septica si articulatiile Charcot.

Acromegalia (p. 792) poate fi asociată cu dureri mecanice de spate, cu mișcare normală sau excesivă (nerestricționată); sindromul de tunel carpian; sindromul Raynaud; și o artropatie (50%). Artropatia afectează în principal articulațiile mari și are similarități clinice cu OA, dar cu o gamă de mișcare normală sau crescută. Razele X pot arăta lărgirea spațiilor articulare, pătrarea capetelor osoase, osteopenie generalizată și smocurile falangelor terminale. Nu se îmbunătățește cu tratamentul acromegaliei.

Boala hematologică

Hemocromatoza (p. 972) este complicată de o artropatie în aproximativ 50% din cazuri. Se prezintă de obicei între 40 și 50 de ani și poate precede alte caracteristici ale bolii. Articulațiile mici ale mâinilor și încheieturilor sunt de obicei afectate, dar șoldurile, umerii și genunchii pot fi, de asemenea, implicați. Modificările cu raze X seamănă cu OA, dar chisturile sunt adesea multiple și proeminente, cu o mică formare de osteofite. Poate să apară implicarea articulațiilor radiocarpiene și MCP, ceea ce este neobișnuit în OA primară, iar aproximativ 30% au boala de depunere de pirofosfat de calciu dihidrat și/sau pseudogută. Tratamentul hemocromatozei nu influențează artropatia, iar managementul artropatiei este așa cum este descris pentru OA. Hemofilia (p. 1051) poate fi complicată de hemartroză, care, dacă este recurentă, poate duce la dezvoltarea osteoartritei secundare.

Boala secerică (p. 1032) poate fi complicată de dureri osoase, osteonecroză și osteomielita. Talasemia (p. 1033) poate fi complicată de deformarea osoasă, care afectează în special oasele cranio-faciale și de osteoporoză.

Boala neurologica

Boala neurologică poate duce la artrită rapid distructivă a articulațiilor, descrisă pentru prima dată de Charcot în asociere cu sifilis. Cauza este incomplet înțeleasă, dar poate implica traumatisme repetitive ca rezultat al pierderii senzoriale și al fluxului sanguin alterat secundar controlului afectat al sistemului nervos simpatic. Principalele boli predispozante și locurile de implicare sunt:

Neuropatie diabetică (spatepicior)

siringomielie (umăr, cot, încheietură)

lepra (mâini, picioare)

tabes dorsalis (genunchi, coloana vertebrală).

Prezentarea este cu monoartrita subacuta sau cronica. Durerea poate apărea, mai ales la debut, dar odată ce articulația este grav tulburată, durerea este adesea minimă și semnele devin disproporționat mai mari decât simptomele. Articulația este adesea foarte umflată, cu revărsare, crepitus, instabilitate marcată și deformare,

Fig. 25.59 Radiografia încheieturii mâinii care arată o articulație neuropată (Charcot) la un pacient cu siringomielie. Observați arhitectura dezorganizată cu pierderea completă a rândului carpian proximal, fragmente osoase și umflarea țesuturilor moi.

dar de obicei fără căldură crescută. Razele X arată dezorganizarea arhitecturii normale a articulațiilor și adesea mai multe corpuri libere (Fig. 25.59) și nicio formare osoasă (atrofică) sau grosieră (hipertrofică). Managementul implică în principal orteze și ocazional artrodeză.

CONDIȚII DIVERSE

Spondiloliza și spondilolisteza

Spondiloliza descrie o întrerupere a integrității arcului neural. Cauza principală este un defect dobândit la nivelul pars interarticularis din cauza unei fracturi, întâlnit în principal la gimnaste, dansatori și alergători, la care este o cauză importantă a durerilor de spate. Spondilolisteza descrie starea în care un defect provoacă alunecarea unei vertebre pe cea de dedesubt. Acesta poate fi congenital, post-traumatic sau degenerativ. Rareori, poate rezulta din distrugerea metastatică a elementelor posterioare. Spondiloliza necomplicată nu

provoacă simptome, dar spondilolisteza poate provoca dureri de spate agravate de statul în picioare și de mers. Ocazional, pot apărea simptome de rădăcină nervoasă sau compresie a coloanei vertebrale. Diagnosticul poate fi pus pe radiografii laterale ale coloanei lombare, dar poate fi necesar RMN dacă există implicare neurologică. În cazurile ușoare, sunt necesare sfaturi privind postură şi exerciţii de întărire musculară. Fuziunea chirurgicală este indicată pentru durerile de spate severe și recurente. Decompresia chirurgicală este obligatorie înainte de fuziune la pacienții cu stenoză lombară semnificativă sau simptome de compresie cauda equina.

Hiperostoză scheletică idiopatică difuză

Hiperostoza scheletică idiopatică difuză (DISH) este o afecţiune comună, care afectează 10% dintre bărbați și 8% dintre femeile cu vârsta peste 65 de ani și este asociată cu obezitatea,

Fig. 25.60 Hiperostoză scheletică idiopatică difuză (DISH).

Radiografia antero-posterioară a coloanei toracice care arată os nou curgător din partea dreaptă, care unește mai mult de patru vertebre învecinate. Spațiile pe disc sunt păstrate.

hipertensiune arterială și diabet zaharat de tip 2. Se caracterizează prin formarea osoasă nouă de-a lungul aspectului anterolateral a cel puțin patru corpi vertebrali învecinați (Fig. 25.60). DISH se distinge de spondiloza lombară prin absența îngustarii spațiului discal și a sclerozei marginale a corpului vertebral și de spondilita anchilozantă prin absența sacroiliitei sau a fuziunii articulației apofizare. De obicei, este o constatare radiografică asimptomatică, dar poate provoca dureri de spate sau dureri la nivelul zonelor periferice, cum ar fi călcâiul, în asociere cu formarea pintenului calcanean.

Sinovita vilonodulară pigmentată

Sinovita vilonodulară pigmentată este o tulburare proliferativă neobișnuită a sinovialei, care afectează de obicei adulții tineri. Este cauzată de o translocare cromozomială somatică în celulele sinoviale care plasează gena CSF1 în aval de promotorul genei COL6A3. Rezultatul este supraproducția locală de factor de stimulare a coloniilor de macrofage (M-CSF), care determină acumularea de macrofage în articulație. Prezentarea este cu umflarea articulațiilor, limitarea mișcării și disconfort local. Diagnosticul poate fi confirmat prin RMN sau biopsie sinovială. Tratamentul este prin sinovectomie chirurgicală sau cu radiații.

Hipermobilitatea articulară

Hipermobilitatea este o tulburare relativ neobișnuită asociată cu laxitatea articulațiilor. Poate fi primară sau secundară bolilor moștenite, precum sindromul Marfan (p. 603), sindromul Ehlers-Danlos (p. 1050) și osteogeneza imperfectă (p. 1131). Sindromul de

hipermobilitate articulară benignă este diagnosticat clinic atunci când scorul Beighton modificat este de 4 sau mai mult în prezența artralgiei.

25.86 Scorul Beighton modificat pentru hipermobilitatea articulară

în patru sau mai multe îmbinări (caseta 25.86). Nu există un tratament specific, în afară de principiile generale enumerate la pagina 1077.

contractura lui Dupuytren

Contractura lui Dupuytren rezulta din fibroza si contractura fasciei palmare superficiale a mainilor. Pacientul nu poate extinde complet degetele și există încrețirea pielii cu noduli palpabili. Inelarul și degetele mici sunt de obicei primele și cele mai grav afectate. De obicei, este nedureroasă, dar provoacă probleme din cauza limitării funcției mâinii și prinderea degetelor ondulate în buzunare. Este legat de vârstă, de obicei bilateral și mai frecvent la bărbați. Există o componentă genetică puternică și uneori poate fi familială, cu moștenire dominantă. Poate fi asociat cu fibromatoza plantară, boala Peyronie, abuzul de alcool și leziuni cronice prin vibrații. Este foarte lent progresiv. Adesea, nu este necesar niciun tratament, dar poate fi tratat medical prin injecții locale de colagenază sau chirurgical prin fasciotomie dacă simptomele sunt supărătoare.

Sindromul de tunel carpian

Acesta este un sindrom comun de captare a nervilor cauzat de compresia nervului median la încheietura mâinii. Se prezintă cu amorțeală, furnicături și durere într-o distribuție a nervului median (p. 1224). Cele mai frecvente cauze sunt hipotiroidismul, diabetul zaharat, PR, obezitatea și sarcina, mai ales în al treilea trimestru. La unii pacienți nu poate fi identificată nicio cauză subiacentă. Sindromul de tunel carpian răspunde adesea la tratamentul afecțiunii de bază, dar alte opțiuni includ injecții locale cu steroizi și decompresie chirurgicală.

Degetul de declanșare

Aceasta apare ca urmare a tenosinovitei stenosante în teaca tendonului flexor, cu blocarea intermitentă a degetului în flexie. Poate apărea spontan sau în asociere cu boli inflamatorii precum RA. Simptomele răspund de obicei la injecțiile locale cu steroizi, dar ocazional este necesară decompresia chirurgicală.

Informații suplimentare

Sindroame febrile periodice

Acestea sunt un grup de tulburări ereditare rare care se prezintă cu accese intermitente de febră, erupții cutanate, artralgie și mialgie. Ele apar de obicei în copilărie, dar pot apărea pentru prima dată la vârsta adultă. Acestea sunt discutate mai detaliat la pagina 85.

Sindromul compartimentului tibial anterior

Aceasta se caracterizează prin durere severă în partea din față a piciorului inferior, agravată de exerciții fizice și ameliorată de odihnă. Simptomele rezultă din compresia fascială a mușchilor din compartimentul tibial anterior și pot fi asociate cu căderea piciorului. Tratamentul este prin decompresie chirurgicală.

Sindromul sinovita-acnee-pustuloza-hiperostoza-osteita

Sindromul sinovită-acnee-pustuloză-hiperostoză-osteită (SAPHO) este o afecțiune neobișnuită caracterizată prin dureri și umflături osoase datorate unei osteomielite sterile și hiperostoză care vizează predominant claviculele și oasele peretelui toracic anterior. Alte caracteristici includ o erupție pustulotică care afectează palmele și tălpile picioarelor, sacroileita și sinovita articulațiilor periferice. Cel mai frecvent se prezintă la copii și la adulți tineri sau de vârstă mijlocie. Au fost utilizate diferite tratamente, inclusiv corticosteroizi, DMARD, bifosfonați și blocante de TNF, cu diferite grade de succes. Cauza este necunoscută, dar s-a sugerat că este un proces autoimun declanșat de un agent patogen bacterian sau viral.

Informații suplimentare

Articole de jurnal

Ralston SH. boala Paget a osului. N Engl J Med 2013; 368:644-650.

Rudwaleit M. Noi abordări ale diagnosticului și clasificării spondiloartropatiilor axiale și periferice. Curr Opin Rheum 2010; 22:275-280.

Sambrook P, Cooper C. Osteoporoza. Lancet 2006; 367:2010-2018.

Scott DL, Woolf F, Huizinga TW. Artrita reumatoidă. Lancet 2010; 376:1094-1108.

Zhang W, Doherty M, și colab. Recomandări EULAR pentru gută. Partea 2: Management. Ann Rheum Dis 2006; 65:1312-1324.

Site-uri web

www.4s-dawn.com/DAS28 www.basdai.com/BASDAI.php Calculator BASDAI. www.nice.org.uk/CG59 Osteoartrita.

www.nice.org.uk/TA161 și www.nice.org.uk/TA160 Osteoporoza.

www.omim.org Online Mendelian Heritance in Man (OMIM): boli genetice.

www.shef.ac.uk/FRAX/ și www.qfracture.org/ Instrumente de evaluare a riscului de fractură.

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

JP Leach RJ Davenport

Boala neurologica

26

EXAMENUL CLINIC AL SISTEMULUI NERVOS

Leagăn de braț

Optic fundi

Edem papilar

Atrofie optică

Cupping de disc (glaucom) Modificări hipertensive

Semne de diabet

^Edem papilar hemoragic

Q Motor

Epuizare, fasciculație Poziție anormală Mișcări anormale Ton (inclusiv clonus) Forță Coordonare

Reflexele tendinoase

Reflexe abdominale Reflexe plantare

Model de mers Mers în tandem (călcâi-deget).

Adegradarea eminenței tenare drepte din cauza coastei cervicale

Senzorial

Înțepătură, temperatură Poziția articulației, vibrații Discriminare în două puncte

Observare

Aspect general

Dispoziție (de exemplu, anxioasă, deprimată)

Expresia facială (sau lipsa acesteia)

Handedness

Starea nutrițională

Tensiunea arterială

Funcție cerebrală superioară

Orientare

Memorie

Vorbire și limbaj Funcții corticale localizate

Examenul clinic al sistemului nervos

Examen neurologic la bătrânețe

Pupilele: tind să fie mai mici, ceea ce face ca fundoscopia să fie mai dificilă.

Tonul membrelor: greu de evaluat din cauza relaxării slabe și a bolii articulare concomitente.

Reflexele gleznei: pot lipsi bilateral.

Evaluarea mersului: mai dificilă din cauza bolii musculo-scheletice concomitente și a deficitelor neurologice preexistente.

Testarea senzorială: mai ales dificilă atunci când există deficiențe cognitive.

Simțul vibrațiilor: poate fi redus în partea inferioară a picioarelor.

Neurologia a fost mult timp percepută greșit ca o specialitate în care sunt necesare examene clinice complicate și numeroase investigații pentru a diagnostica condiții obscure și netratabile. De fapt, necesită o anamneză atentă, cu o contribuție mai mică din partea examinării țintite și a investigației considerate. Dezvoltarea unor tratamente specifice și eficiente a făcut ca diagnosticul precis să fie esențial.

Creierul, măduva spinării și nervii periferici se combină pentru a ne permite să percepem și să reacționăm la lumea externă, menținând în același timp un mediu intern stabil. Creierul oferă o platformă pentru procesarea informațiilor și formarea unui răspuns și, făcând acest lucru, se formează și este afectat de personalitatea și starea noastră mentală. Tulburările sistemului nervos sunt frecvente, reprezentând aproximativ 10% din consultațiile de medicină generală din Marea Britanie, 20% din internările medicale acute și majoritatea dizabilităților fizice cronice. În timp ce localizarea patologică și anatomică este importantă, este necesară abilitățile pentru a identifica acele simptome neurologice care nu sunt asociate cu boala neurologică, pentru a diferenția pacienții care necesită investigație și tratament de cei care au nevoie de reasigurare.

Inițial, este important să se excludă afecțiunile care constituie urgențe neurologice (caseta 26.1). Dacă prezentarea nu este o urgență, se poate lua mai mult timp pentru a ajunge la un diagnostic. Istoricul ar trebui să ofere o ipoteză pentru localizarea și natura patologiei potențiale, pe care o examinare concentrată o poate perfecționa și informa ce investigație

ulterioară ar fi utilă. Apoi poate avea loc o discuție cu pacientul despre posibile intervenții și reabilitare.

Deoarece accidentul vascular cerebral a devenit o subspecialitate specifică în multe centre, este descris într-un capitol separat, deși este în mod clar o afecțiune neurologică. Acest capitol ar trebui citit împreună cu acesta, pentru a ajuta la clarificarea modului în care prezentarea, diagnosticul și managementul AVC diferă de alte afecțiuni.

formează cadrul structural pentru neuroni și controlează mediul biochimic al acestora. Procesele piciorului astrocitelor sunt strâns asociate cu vasele de sânge, formând bariera hemato-encefalică (Fig. 26.1). Oligodendrocitele sunt responsabile pentru formarea și întreținerea tecii de mielină, care înconjoară axonii și este esențială pentru transmiterea rapidă a potențialelor de acțiune prin conducere saltatorie. Celulele microgliale provin din monocite/macrofage și joacă un rol în lupta împotriva infecțiilor și în îndepărtarea celulelor deteriorate. Neuronii periferici au axoni investiți în mielină produsă de celulele Schwann. Celulele ependimale căptușesc ventriculii cerebrali.

Generarea și transmiterea impulsului nervos

Rolul sistemului nervos central (SNC) este de a genera ieșiri ca răspuns la stimuli și schimbări externe

Canale de calciu
dependente de tensiune

Canal ionic nou

4 sau enzimă i modulantă

Fig. 26.2 Neurotransmisie și neurotransmițători. (1) Un potențial de acțiune care ajunge la terminalul nervos depolarizează membrana și aceasta deschide canale de calciu dependente de tensiune. (2) Intrarea calciului determină fuziunea veziculelor sinaptice care conțin neurotransmițători cu membrana presinaptică și eliberarea neurotransmițătorului prin fanta sinaptică.

(3) Neurotransmițătorul se leagă de receptorii de pe membrana postsinaptică fie (A) la canalele ionice dependente de ligand deschise care, permițând intrarea ionilor, depolarizează membrana și inițiază un potențial de acțiune (4), fie (B) se leagă de receptorii metabotrofici care activează o enzimă efectoră (de exemplu adenil ciclază) și, prin urmare, modulează sistemul de transcripție intracelulară, ducând la schimbarea mesagerului intracelular. în sinteza canalelor ionice sau a enzimelor modulante. (5) Neurotransmițătorii sunt captați la nivelul membranei presinaptice și/sau metabolizați. (cAMP = adenozin monofosfat ciclic; ADN = acid dezoxiribonucleic; ARNm = acid ribonucleic mesager) în condiții interne. Fiecare neuron primește input prin transmisie sinaptică de la dendrite (proiecții ramificate ale altor neuroni), care se pot însuma pentru a produce ieșire sub

forma unui potențial de acțiune. Aceasta este condusă în josul axonilor, cu transmitere sinaptică către alți neuroni sau, în sistemul motor, către celulele musculare. Aceste procese necesită menținerea unui gradient electrochimic peste membranele celulelor neuronale prin canale ionice membranare specializate. Transmiterea sinaptică implică eliberarea de neurotransmițători care modulează funcția celulei țintă prin interacțiunea cu structurile de pe suprafața celulei, inclusiv canalele ionice și alți receptori de suprafață celulară (Fig. 26.2). Se știe că cel puțin 20 de neurotransmițători diferiți acționează în locuri diferite ale sistemului nervos și toți sunt potențial susceptibili de manipulare farmacologică.

Corpurile celulare neuronale pot primi input sinaptic de la mii de alți neuroni. Terminalele neuronilor care fac sinapse sunt, de asemenea, supuse reglării feedback-ului prin intermediul site-urilor receptorului de pe membrana presinaptică, modificând eliberarea transmițătorului prin fanta sinaptică. Pe lângă astfel de efecte acute, unii neurotransmițători produc modularea pe termen lung a funcției metabolice sau a expresiei genelor. Acest efect stă la baza proceselor mai complexe, de exemplu, în memoria pe termen lung.

Anatomia funcțională a sistemului nervos

Componentele majore ale sistemului nervos și interrelațiile dintre ele sunt prezentate în Figura 26.3.

Emisferele cerebrale

Emisferele cerebrale coordonează cel mai înalt nivel al funcției nervoase, jumătatea anterioară ocupându-se de funcțiile executive („a face"), iar jumătatea posterioară construind o percepție a mediului. Fiecare emisferă cerebrală are patru lobi specializați funcțional (Fig. 26.4 și Caseta 26.2), dar unele funcții sunt lateralizate, iar aceasta depinde de dominanța cerebrală (adică emisfera în care este reprezentat limbajul). Dominanța cerebrală aliniază dominanța membrelor cu funcția de limbaj: la indivizii dreptaci, emisfera stângă este aproape întotdeauna dominantă, în timp ce aproximativ jumătate dintre stângaci au o emisferă dreaptă dominantă.

Lobii frontali sunt preocupați de funcția executivă, mișcare, comportament și planificare. Pe lângă cortexul motor primar și suplimentar, există zone specializate pentru controlul mișcărilor oculare, al vorbirii (zona lui Broca) și al micțiunii.

Lobii parietali integrează percepția senzorială. Cortexul senzorial primar se află în girusul post-central al lobului parietal. O mare parte din restul este dedicat cortexului „de asociere", care procesează și interpretează inputul din diferitele modalități senzoriale. Girurile supramarginale și unghiulare ale lobului parietal dominant fac parte din zona limbajului (p. 1169). Aproape de acestea sunt regiuni care se ocupă cu funcția numerică. Lobul parietal nedominant este preocupat de conștientizarea și orientarea spațială.

Lobii temporali conțin cortexul auditiv primar și cortexul vestibular primar. Pe părțile mediale interioare se află cortexul olfactiv și cortexul parahipocampal, care este implicat în

funcția de memorie. Lobii temporali conțin, de asemenea, o mare parte din sistemul limbic, inclusiv hipocampul și amigdala, care sunt implicate în memorie și procesarea emoțională. Lobul temporal dominant participă și la funcțiile limbajului, în special verbale

26.2 Funcţii lobare corticale

Picior

Câmpul ocular frontal

Cortexul motor primar

lobul frontal]

Girus frontal inferior

zona lui Broca

Girus temporal superior

sulcus central

Cortexul senzorial primar Girus supramarginal Girus unghiular

Lobul parietal |

Faţă

zona lui Wernicke

Cortexul auditiv primar Cortexul vestibular primar

Lobul occipital

Zona motorie suplimentară

-[Lobul temporal|

Picior

[Lobul frontal[-

Corpul calos

[Lobul temporal[-

cortexul parahipocampal -

-| Lobul parietal |

Cortexul vizual primar

-[Lobul occipital |

Fig. 26.4 Anatomia cortexului cerebral.

înţelegere (zona lui Wernicke). Prelucrarea muzicală are loc în ambii lobi temporali, ritmul pe partea dominantă și melodia/înălțimea pe partea non-dominantă.

Lobii occipitali sunt responsabili de interpretarea vizuală. Hemicampul vizual contralateral este reprezentat în fiecare cortex vizual primar, zonele înconjurătoare procesând submodalități vizuale specifice, cum ar fi culoarea, mișcarea sau adâncimea, și analiza modelelor vizuale mai complexe, cum ar fi fețele.

Adânc de substanța cenușie din cortex și substanța albă (compusă din axoni neuronali), sunt colecții de celule cunoscute sub numele de ganglioni bazali care se ocupă de controlul motor; talamusul, care este responsabil pentru nivelul de atenție la percepția senzorială; sistemul limbic, preocupat de emoție și memorie; și hipotalamusul, responsabil de homeostazie, cum ar fi controlul temperaturii și al apetitului. Ventriculii cerebrali conțin lichid cefalorahidian (LCR), care amortizează creierul în timpul mișcării craniene.

LCR se formează în ventriculii laterali și protejează și hrănește SNC. LCR curge de la al treilea la al patrulea ventricule și prin foramenele din trunchiul cerebral pentru a se disipa pe suprafața SNC, fiind în cele din urmă reabsorbit în sistemul venos cerebral (vezi Fig. 26.41, p. 1217).

Trunchiul cerebral

Pe lângă faptul că conține toate căile senzoriale și motorii care intră și ies din emisfere, trunchiul cerebral adăpostește nucleii și proiecțiile nervilor cranieni, precum și alte colecții importante de neuroni din formațiunea reticulară (Fig. 26.5). Nucleii nervilor cranieni asigură controlul motor mușchilor capului (inclusiv

fața și ochii) și coordonează aportul senzorial de la organele de simț speciale și de la față, nas, gură, laringe și faringe. De asemenea, transmit mesaje autonome, inclusiv funcții pupilare, salivare și lacrimale. The

Măduva spinării

Măduva spinării este calea pentru aproape toată comunicarea dintre structurile extracraniene și SNC. Fibrele aferente și eferente sunt grupate în mănunchiuri discrete, dar colecțiile de celule din substanța cenușie sunt responsabile pentru reflexele motorii de ordin inferior și procesarea primară a informațiilor senzoriale, inclusiv durerea.

Sistemul nervos periferic senzorial Corpurile celulare senzoriale ale nervilor periferici sunt situate chiar în afara măduvei spinării, în ganglionii rădăcinii dorsale din foramina spinală de ieșire, în timp ce capetele distale ale neuronilor lor utilizează diferite terminații specializate pentru conversia stimulilor externi în potențiale de acțiune. Nervii senzoriali constau dintr-o combinație de axoni mari, rapizi, mielinizați (care transportă informații despre sensul poziției articulațiilor și comandă către mușchi) și axoni mai mici, mai lenți, nemielinizați (care transportă informații despre durere și temperatură, precum și despre funcția autonomă).

Sistemul nervos periferic motor

Coarnele anterioare ale măduvei spinării cuprind corpuri de celule motorii inferioare. Pentru a crește viteza de conducere, axonii nervilor motori periferici sunt înveliți în mielină produsă de celulele Schwann. Neuronii motori eliberează acetilcolină prin joncțiunea neuromusculară, care modifică potențialul plăcii terminale musculare și inițiază contracția musculară.

Sistemul autonom

Sistemul autonom reglează sistemele cardiovascular și respirator, mușchiul neted al tractului gastrointestinal și multe glande exocrine și endocrine din întregul corp. Sistemul autonom este controlat central de sisteme modulatorii difuze în trunchiul cerebral, sistemul limbic, hipotalamus și lobii frontali, care sunt preocupați de excitare și de răspunsurile comportamentale de fond la amenințare. Ieșirea autonomă se împarte funcțional și farmacologic în două diviziuni: sistemul parasimpatic și sistemul simpatic.

Sistemul motor

Un program de mișcare formulat de cortexul premotor este convertit într-o serie de semnale în cortexul motor care sunt transmise măduvei spinării în tractul piramidal (Fig. 26.6). Acesta trece prin capsula internă și trunchiul cerebral ventral înainte de a decusa în medular pentru a intra în coloanele laterale ale măduvei spinării. „Neuronii motori superiori” tractului piramidal fac sinapse cu celulele cornului anterior ale substanței cenușii ale măduvei spinării, care formează neuronii motori inferiori.

Orice mișcare necesită modificări ale posturii și tonusului muscular, uneori în grupuri de mușchi destul de separate de cei implicați în mișcarea propriu-zisă. Sistemul motor constă dintr-o ierarhie de controale care mențin postura corpului și tonusul muscular, pe care orice mișcare

este suprapus. În substanța cenușie a măduvei spinării, cel mai de jos ordin al ierarhiei motorii controlează răspunsurile reflexe la întindere. Fusurile musculare simt alungirea mușchiului; ele asigură partea aferentă a reflexului de întindere și inițiază un reflex monosinaptic care duce la contracția musculară protectoare sau reactivă. Intrările din trunchiul cerebral sunt în mare măsură inhibitorii. Conexiunile polisinaptice din substanța cenușie a măduvei spinării controlează acțiunile reflexe mai complexe de flexie și extensie a membrelor care formează blocurile de bază ale acțiunilor coordonate, dar controlul complet necesită aport din partea sistemului extrapiramidal și a cerebelului.

Neuronii motori inferiori

Neuronii motori inferiori din cornul anterior al măduvei spinării inervează un grup de fibre musculare numite „unitate motorie". Pierderea neuronilor motori inferiori determină pierderea contracției în cadrul acestei unități, ducând la slăbiciune și la reducerea tonusului muscular. Ulterior, fibrele musculare denervate se atrofiază, provocând pierderea musculară și se depolarizează spontan, provocând „fibrilații". Cu excepția limbii, acestea sunt de obicei perceptibile doar la electromielografie (EMG; p. 1152). Odată cu trecerea timpului, neuronii intacți învecinați încolțesc pentru a oferi reinervație, dar joncțiunile neuromusculare ale unităților motorii mărite sunt instabile și se depolarizează spontan, provocând fasciculații (care sunt suficient de mari pentru a fi vizibile cu ochiul liber). Fasciculații

Neuronii motori superiori

Neuronii motori superiori au atât influență inhibitoare, cât și excitatoare asupra funcției neuronilor motori ai cornului anterior. Leziunile care afectează neuronul motor superior au ca rezultat o creștere a tonusului, cel mai evident la cele mai puternice grupe musculare (adică extensorii membrelor inferioare și flexorii membrelor superioare). Slăbiciunea leziunilor neuronului motor superior este dimpotrivă mai pronunțată la grupele musculare opuse. Pierderea inhibiției va duce, de asemenea, la reflexe rapide și modele reflexe îmbunătățite de mișcare, cum ar fi retragerea la flexie la stimuli nocivi și spasme de extensie. Tonul crescut este mai evident în timpul întinderii rapide („captură spastică"), dar poate ceda brusc cu tensiune susținută (fenomenul „închizătoare-cuțit"). Sunt de asemenea eliberate reflexe mai primitive, care se manifestă ca răspunsuri plantare extensoare. Spasticitatea poate să nu fie prezentă decât la câteva săptămâni după debutul unei leziuni de neuron motor superior. Spasticitatea cronică la un pacient cu o leziune a măduvei spinării poate fi, de asemenea, exacerbată de intrarea senzorială crescută - de exemplu, de la o escare de presiune sau o infecție a tractului urinar.

Sistemul extrapiramidal

Circuitele dintre ganglionii bazali și cortexul motor constituie sistemul extrapiramidal, care controlează tonusul muscular, postura corpului și inițierea mișcării (vezi Fig. 26.6). Leziunile sistemului extrapiramidal produc o creștere a tonusului care, spre deosebire de

spasticitate, este continuă pe toată gama de mișcare la orice viteză de întindere (rigiditatea „tevii de plumb”). Mișcările involuntare sunt, de asemenea, o caracteristică a leziunilor extrapiramidale (p. 1165), iar tremorul în combinație cu rigiditatea produce o rigiditate tipică „roată dințată”. Leziunile extrapiramidale provoacă, de asemenea, mișcări încetinite și stângace (bradikinezie), care în mod caracteristic se reduc în dimensiune cu repetare, precum și instabilitate posturală, care poate precipita căderi.

Cerebelul

Cerebelul reglează și coordonează mișcările inițiate de cortexul motor. De asemenea, participă la planificarea și învățarea mișcărilor calificate prin conexiuni reciproce cu talamusul și cortexul și în articularea vorbirii. O leziune într-o emisferă cerebeloasă provoacă lipsă de coordonare pe aceeași parte a corpului. Disfuncția cerebeloasă afectează netezimea mișcărilor oculare, provocând nistagmus și face vorbirea disartrică. La nivelul membrelor, mișcarea inițială este normală, dar pe măsură ce ținta este apropiată, acuratețea mișcării se deteriorează, producând un „tremur de intenție”. Distanțele țintelor sunt evaluate greșit (dismetrie), rezultând „îndreptarea în trecut”. Capacitatea de a produce mișcări rapide, precise, alternate în mod regulat este, de asemenea, afectată (disdiadococineză). Vermisul central al cerebelului este preocupat de coordonarea mersului și a posturii. Tulburările din aceasta produc, prin urmare, un mers ataxic caracteristic (vezi mai jos).

Viziune

Organizarea neurologică a căilor vizuale este prezentată în Figura 26.7. Fibrele din celulele ganglionare din retină trec la discul optic și apoi înapoi prin lamina cribrosa către nervul optic. Fibrele nervului optic nazal (care deservesc câmpul vizual temporal) se încrucișează la chiasmă, dar fibrele temporale nu. Prin urmare, fibrele din fiecare tract optic și mai departe poartă reprezentarea spațiului vizual contralateral. Din nucleul geniculat lateral, fibrele inferioare trec prin lobii temporali în drumul lor către zona vizuală primară din cortexul occipital, în timp ce fibrele superioare trec prin lobul parietal.

Defecte ale câmpului vizual

L

R

3

-1

4

Retină

Nervul optic

Chiasma optică

Tractul optic

Corp geniculat lateral

Fibre inferioare în lobul temporal

Radiația lobului parietal optic

Cortexul occipital ,

Fig. 26.7 Căile vizuale și defecte ale câmpului vizual. Reprezentarea schematică a ochilor și a creierului în secțiune transversală.

Privire laterală pontină centru

În mod normal, ochii se mișcă conjugat (la unison), deși convergența orizontală permite fuziunea vizuală a obiectelor la diferite distanțe. Controlul mișcărilor oculare începe în emisferele cerebrale, în special în câmpurile oculare frontale, iar calea coboară apoi către trunchiul cerebral cu aport de la cortexul vizual, coliculul superior și cerebelul. Centrele de privire orizontale și verticale din puț și, respectiv, mijlocul creierului, coordonează ieșirea către nucleii nervilor motori oculari (3, 4 și 6), care sunt conectați între ei prin fasciculul longitudinal medial (MLF) (Fig. 26.8). MLF este deosebit de important în coordonarea mișcărilor orizontale ale ochilor. Mușchii extraoculari sunt apoi alimentați de nervii cranieni oculomotori (al 3-lea), trohlear (al 4-lea) și abducens (al 6-lea).

Răspunsul pupilar la lumină se datorează unei combinații de activitate parasimpatică și simpatică. Fibrele parasimpatice își au originea în subnucleul Edinger-Westphal al nervului al treilea și trec cu al treilea nerv pentru a face sinapse în ganglionul ciliar înainte de a furniza pupilele constrictoare ale irisului. Fibrele simpatice își au originea în hipotalamus, trec în jos pe trunchiul cerebral și măduva spinării cervicale pentru a ieși la T1, revin în sus la ochi în asociere cu artera carotidă internă și furnizează pupilele dilatatoare.

Vorbire

O mare parte a cortexului cerebral este implicată în procesul de formare și interpretare a sunetelor comunicante, în special în emisfera dominantă (vezi Caseta 26.2, p. 1142). Decodificarea sunetelor de vorbire (foneme) se realizează în partea superioară a lobului temporal posterior. Atribuirea de sens, precum și formularea limbajului necesar pentru exprimarea ideilor și

de înțelegere
a limbii posterioare
(Wernicke)

concepte, apare predominant în părțile inferioare ale lobului parietal anterior (girul unghiular și supramarginal). Regiunea temporală de înțelegere a vorbirii este denumită zona lui Wernicke (Fig. 26.9). Alte părți ale lobului temporal contribuie la memoria verbală, unde lexiconele cuvintelor semnificative sunt „stocate". Părți ale lobului parietal non-dominant par să contribuie la aspectele nonverbale ale limbajului în recunoașterea modelelor de intonație semnificative (prozodie).

Zona de limbaj frontală se află în capătul posterior al girusului frontal inferior dominant cunoscut sub numele de zona lui Broca. Acesta primește input de la lobii temporali și parietali prin intermediul fasciculului arcuat. Comenzile motorii generate în zona lui Broca trec către nucleii nervilor cranieni din puț și medulară, precum și către celulele cornului anterior din măduva spinării. Impulsurile nervoase către buze, limbă, palat, faringe, laringe și mușchii respiratori au ca rezultat o serie de sunete ordonate recunoscute ca vorbire. Cerebelul joacă, de asemenea, un rol important în coordonarea vorbirii, iar leziunile cerebelului duc la disartrie, unde problema constă în articularea motorie a vorbirii.

Sistemul somatosenzorial

Informațiile senzoriale de la membre urcă sistemul nervos în două sisteme anatomic discrete (Fig. 26.10). Fibrele de la organele proprioceptive și cele care mediază atingerea bine localizată (inclusiv vibrația) intră în măduva spinării la nivelul cornului posterior și trec fără a se sinapsa în coloanele posterioare ipsilaterale. Fibrele neuronale care transportă informații senzoriale despre durere și temperatură (neuroni nociceptivi) fac sinapse cu neuronii de ordinul doi care traversează linia mediană în măduva spinării înainte de a urca în tractul spinotalamic anterolateral contralateral la trunchiul cerebral.

Neuronii de ordinul doi ai sistemului senzorial al coloanei dorsale traversează linia mediană în medularul superior pentru a urca prin trunchiul cerebral. Aici ei se află chiar medial față de calea spinotalamică (deja traversată).

Cortexul parietal

talamus

Nuclei gracili și cuneați

Poziția articulației,
vibrații

și Dorsală precisă

coloana atingeți

Durere, temperatură și atingere slab localizată

Tractul vestibulospinal

Lateral

tractul spinotalamic

Fig. 26.10 Principalele căi senzoriale somatice.

Percepția durerii

Sistemul limbic

Substanța cenușie peri-apeductală

eu

Nucleii rafe
ai medularei

Modulare descendentă a percepției durerii

(lângă urechi) coboară în interiorul trunchiului cerebral până în partea superioară a măduvei spinării înainte de a face sinapse, neuronii de ordinul doi traversând linia mediană și apoi urcând cu fibrele spinotalamice. Fibrele care transmit senzații din zone din ce în ce mai înainte ale feței coboară pe o distanță mai mică în trunchiul cerebral. Astfel, pierderea senzorială la nivelul feței din cauza leziunilor joase a trunchiului cerebral este într-o distribuție de tip „cască balaclava", deoarece fibrele trigemenului descendenți mai lungi sunt afectate. Atât coloana dorsală, cât și tracturile spinotalamice se termină în talamus, reluând de acolo către cortexul parietal.

Durere

Durerea este o percepție complexă care este doar parțial legată de activitatea neuronilor nociceptori (Fig. 26.11). În cornul posterior al măduvei spinării, neuronul de ordinul doi al tractului spinotalamic este afectat de o serie de influențe în plus față de sinapsa sa cu fibrele de la nociceptori. Ramurile din fibrele mecanoceptoare mai mari destinate coloanei posterioare fac sinapse și cu neuronii spinotalamici de ordinul doi și cu interneuronii substanței cenușii ai cornului posterior. Neuronii nociceptori eliberează neurotransmițători (cum ar fi substanța P), pe lângă transmițătorii excitatori, care influențează excitabilitatea neuronilor spinotalamici. Activitatea neuronilor cornului posterior este modulată de fibrele care coboară din substanța cenușie peri-apeductală a creierului mijlociu și nucleii rafe ai medulului. Neuronii acestui „sistem de analgezie descendentă" sunt activați de peptidele endogene opiacee (endorfine). Cornul posterior al măduvei spinării este, prin urmare, mult mai mult decât o stație releu în transmiterea durerii; complexitatea sa îi permite să „poartă" și să moduleze senzația dureroasă înainte de a urca în tractul spinotalamic. În diencefal, percepția durerii este influențată în continuare de interconexiunile bogate ale talamusului cu sistemul limbic.

26

Substanța cenușie a măduvei spinării

Traversarea neuronului tractului spinotalamic

Fig. 26.11 Sistemul de percepție a durerii.

Nociceptor

(stimuli de durere)

Cornul posterior

Mecanoceptori (stimuli mecanici)

Controlul sfincterului

Aportul simpatic către vezică pleacă din T11-L2 pentru a face sinapsa în plexul hipogastric inferior, în timp ce aportul parasimpatic pleacă din S2-4. În plus, o alimentare somatică către sfincterul extern (voluntar) apare din S2-4, călătorind prin nervii pudendali.

Depozitarea urinei este menţinută prin inhibarea activităţii parasimpatice și astfel relaxând muşchiul detrusor al peretelui vezicii urinare. Continenţa este menţinută prin contracţia tonică mediată simultană simpatic și somatic (prin nervul pudendal) a sfincterului uretral. Mictia este de obicei sub control constient si declansata de relaxarea inhibarii tonice a centrului mictional pontin din centrii superiori, ceea ce duce la relaxarea muschilor planseului pelvin si a sfincterului uretral extern si intern, impreuna cu contractia detrusorului mediata de parasimpatic.

Personalitate și dispoziţie

Fiziologia și patologia tulburărilor de dispoziţie sunt discutate în altă parte (Cap. 10), dar este important să ne amintim că orice proces care afectează funcţia creierului va avea un anumit efect asupra stării de spirit și asupra afectului. În schimb, tulburarea de dispoziţie va avea un efect semnificativ asupra percepţiei și funcţiei. Poate fi dificil de dezlegat dacă modificările psihologice și psihiatrice sunt cauza sau efectul oricăror simptome neurologice.

Dormi

Funcţia somnului este necunoscută, dar este necesară pentru o sănătate bună. Somnul este controlat de sistemul de activare reticular din trunchiul cerebral superior și diencefal. Este compus din diferite etape care pot fi vizualizate pe electroencefalografie (EEG). Pe măsură ce apare somnolenţa, ritmul alfa de fundal EEG normal dispare și activitatea devine dominată de adâncirea activităţii undei lente. Pe măsură ce somnul se adâncește și începe visarea, membrele devin flasce, mișcările sunt „blocate" și semnele EEG ale mișcărilor rapide ale ochilor (REM) sunt suprapuse undei lente. Somnul REM persistă pentru o perioadă scurtă înainte de a începe o altă vrajă cu undă lentă, ciclul repetându-se de mai

multe ori pe parcursul nopții. Perioadele REM devin mai lungi pe măsură ce perioada de somn progresează. Somnul REM pare să fie cea mai importantă parte a ciclului de somn pentru reîmprospătarea proceselor cognitive, iar privarea de somn REM provoacă oboseală, iritabilitate și tulburări de judecată.

Leziuni localizate în trunchiul cerebral

După ce a luat un istoric și a examinat pacientul, clinicianul ar trebui să aibă o idee despre natura și locul oricărei patologii. Având în vedere densitatea tracturilor și a nucleilor din trunchiul cerebral (vezi Fig. 26.5), localizarea detaliată poate fi posibilă numai pe baza anamnezei și a examinării, care urmează să fie confirmată sau infirmată prin investigație.

Leziunile trunchiului cerebral prezintă de obicei simptome datorate disfuncției nervului cranian, cerebelos și neuronului motor superior și sunt cel mai frecvent cauzate de boli vasculare. Deoarece anatomia trunchiului cerebral este organizată foarte precis, este de obicei posibilă localizarea locului unei leziuni pe baza unui istoric și a unei examinări atente pentru a determina exact ce tracturi/nuclei sunt afectate, invocând de obicei cel mai mic număr de leziuni.

De exemplu, la un pacient care prezintă un debut brusc al trăsăturilor neuronului motor superior care afectează fața, brațul și piciorul drept în asociere cu o paralizie a nervului 3 stâng, leziunea va fi în pedunculul cerebral stâng din trunchiul cerebral și patologia este probabil să fi fost un mic accident vascular cerebral, deoarece debutul a fost brusc. Această combinație de semne este cunoscută sub numele de sindromul Weber și este unul dintre câteva sindroame de trunchi cerebral bine descrise, care sunt enumerate în Caseta 26.3. Efectele deficitelor individuale ale nervilor cranieni sunt discutate în secțiunile despre mișcările ochilor (p. 1169) și despre slăbiciunea facială, pierderea senzorială în leziunile trunchiului cerebral, disfonie și disartrie și simptome bulbare (p. 1163, 1165, 1168 și 1173).

INVESTIGAREA BOLII NEUROLOGICE

Clinicienii cu experiență vor pune în jur de 90% din diagnosticele neurologice doar pe anamneză, cu o contribuție mai mică din examinare și investigație. Pe măsură ce investigațiile devin din ce în ce mai complexe și mai ușor disponibile, este tentant să se adopte o abordare a neurologiei „în primul rând, gândiți-vă mai târziu”. Frecvența rezultatelor „fals pozitive”, gama largă de normalitate și cheltuielile inutile, inconvenientele și îngrijorările cauzate pacienților ar trebui să încurajeze o abordare mai atentă. Investigația poate include evaluarea structurii (imagistică) și a funcției (neurofiziologie). Testarea neurofiziologică a devenit atât de complexă încât în multe țări constituie o specialitate separată care se concentrează pe electroencefalografie, potențiale evocate, studii de conducere nervoasă și electromiografie.

Neuroimagistică

Imagistica neurologică a permis în mod tradițional doar evaluarea structurii. Sunt disponibile diferite tehnici, inclusiv cu raze X (raze X simple, tomografie computerizată

(CT), angiografie CT, mielografie și angiografie), rezonanță magnetică (imagini RM (RMN), angiografie MR (MRA)) și ultrasunete (imagini Doppler ale vaselor de sânge). Utilizările și limitările fiecăruia dintre acestea sunt prezentate în Caseta 26.4.

Acum este posibil să se utilizeze tehnici imagistice pentru a evalua funcția SNC. Scanarea tomografiei clinice cu emisie de foton unic (SPECT) poate folosi proprietățile liposolubile ale trasoarelor radioactive pentru a marca fluxul sanguin cerebral în momentul injectării. Acest lucru poate fi util în investigarea demenței sau a epilepsiei. SPECT poate fi folosit și în diagnosticul tulburărilor de mișcare: de exemplu, prin examinarea activității dopaminei pentru a evalua funcția ganglionilor bazali la pacienții cu posibil parkinsonism.

RMN-ul funcțional (fMRI) poate fi utilizat pentru a evalua fluxul sanguin în timpul sarcinilor specifice (de exemplu, vorbirea, amintirea, calculul), care poate furniza „hărți" ale funcției corticale care sunt suficient de precise pentru a ajuta la planificarea lezioctomiei și a intervențiilor chirurgicale pentru epilepsie. În mod similar, spectroscopia RM este în curs de dezvoltare pentru a identifica compoziția chimică a unor regiuni specifice, oferind indicii dacă leziunile sunt ischemice, neoplazice sau inflamatorii.

Cap și orbita

Raze X simple ale craniului sunt acum limitate în mare măsură la diagnosticul fracturilor și bolii sinusurilor. CT sau RMN este necesar pentru imagistica intracraniană. CT va arăta bine osul și calcificarea și va imaginea cu ușurință colecțiile de sânge. De asemenea, va detecta anomalii ale creierului și ventriculilor, cum ar fi atrofie, tumori, chisturi, abcese, leziuni vasculare și hidrocefalie. Randamentul diagnosticului este adesea îmbunătățit prin utilizarea contrastului intravenos și tăierea mai subțire folosind CT spirală. Structurile osoase din jur fac imaginile CT ale fosei posterioare mai puțin utile, iar CT este mai puțin sensibil la modificările substanței albe decât RMN.

Rezoluția RMN nu este afectată de os și, prin urmare, este mai utilă în investigarea bolii fosei posterioare. Sensibilitatea sa la modificările corticale și ale substanței albe îl face eficient în detectarea afecțiunilor inflamatorii, cum ar fi scleroza multiplă, și în investigarea epilepsiei.

Diferite tehnici RMN vor crește sensibilitatea la accidentul vascular cerebral ischemic acut și pot permite detectarea anomaliilor prin filtrarea semnalelor din alte țesuturi (de exemplu, țesuturile adipoase din orbite).

Exemple de creier fotografiat prin diferite tehnici sunt prezentate în Figura 26.12.

Coloana cervicală, toracică și lombară

Raze X simple sunt utile în investigarea traumatismelor la nivelul vertebrelor, dar valoarea lor în furnizarea de informații despre țesuturile non-oase este limitată, ceea ce le face mult mai puțin utile în evaluarea stărilor inflamatorii și degenerative ale coloanei vertebrale. RMN-ul a transformat investigarea acestor zone, deoarece poate oferi informații nu numai

despre vertebre și discurile intervertebrale, ci și despre efectele acestora asupra măduvei spinării și rădăcinilor nervoase. Mielografia este o tehnică invazivă care implică injectarea de contrast în teca lombară. În timp ce conturul rădăcinilor nervoase și al măduvei spinării oferă informații despre structura anormală, acuratețea și disponibilitatea largă a RMN au redus necesitatea acestui lucru. Mielografia poate fi folosită în continuare din motive tehnice sau în cazul în care RMN-ul nu este disponibil, este contraindicat sau împiedicat de claustrofobia pacientului. Exemple de coloanei cervicale fotografiate prin raze X simple, mielografie și RMN sunt prezentate în Figura 26.13.

Vasele de sânge

Imagistica vaselor de sânge extra și intracraniene și perturbarea fluxului sanguin arterial sau venos sunt descrise în capitolul 27.

Testare neurofiziologică

Electroencefalografia

Electroencefalograma (EEG) este utilizată pentru a detecta activitatea electrică care apare în cortexul cerebral. EEG implică plasarea de electrozi pe scalp pentru a înregistra amplitudinea și frecvența formelor de undă rezultate. Cu ochii închiși, activitatea normală de fundal este de 8-13 Hz (cunoscută sub numele de ritm alfa), cel mai proeminent occipital și suprimată la deschiderea ochiului. Alte benzi de frecvență observate în diferite părți ale creierului în diferite circumstanțe sunt beta (mai rapid de 13/s), theta (4-8/s) și delta (mai lent de 4/s). Modificările EEG normale evoluează odată cu vârsta și cu vigilența; la cei foarte tineri și în timpul somnului predomină frecvențele inferioare.

În ultimii ani, tehnologia digitală a permis înregistrări EEG mai lungi și mai curate, care pot fi analizate în mai multe moduri și înregistrate împreună cu videoclipurile contemporane ale oricărui „eveniment” clinic. Între timp, dezvoltarea înregistrării intracraniene permite o monitorizare mai sensibilă prin intermediul electrozilor plasați chirurgical în și în jurul leziunilor pentru a ajuta la creșterea eficacității și la îmbunătățirea siguranței intervenției chirurgicale pentru epilepsie.

Anomaliile EEG rezultă dintr-o serie de condiții. Exemplele includ o creștere a frecvenței rapide (beta) observată cu medicamente sedative, cum ar fi benzodiazepinele, sau încetinirea focală marcată observată pe o leziune structurală, cum ar fi o tumoare sau un infarct. Calitatea îmbunătățită și accesibilitatea imagistică au făcut EEG redundant în localizarea leziunii, cu excepția investigației de specialitate a epilepsiei (p. 1182). EEG rămâne util în tulburările progresive și continue precum scăderea conștienței (p. 1159), în encefalită (p. 1205) și în anumite demențe precum boala Creutzfeldt-Jakob (p. 1211).

Deoarece somnul induce modificări marcate ale activității cerebrale, EEG poate fi util în caracterizarea acelor condiții în care modelele de somn sunt perturbate. În tulburările paroxistice precum epilepsia, EEG este cel mai util atunci când surprinde activitatea în timpul unuia dintre evenimentele în cauză. Până la 5% din unele populații normale pot

prezenta descărcări epileptiforme pe EEG care împiedică utilizarea acestuia ca test de screening pentru epilepsie. Peste 50% dintre pacienții cu epilepsie dovedită vor avea un EEG „de rutină" normal și, dimpotrivă, prezența caracteristicilor epileptiforme nu pune în sine un diagnostic (mai ales la pacienții mai tineri cu antecedente familiale de epilepsie). Având în vedere acest lucru, EEG nu ar trebui utilizat acolo unde epilepsia este doar „suspectată".

EEG în epilepsie este utilizat în mod predominant în clasificarea și prognosticul său, iar la unii pacienți pentru a localiza sediul secrețiilor epileptiforme atunci când se ia în considerare intervenția chirurgicală. În timpul unei crize epileptice, se vor observa adesea tulburări de înaltă tensiune ale activității de fond („descărcări"). Acestea pot fi generalizate, ca în „spike and val" de 3 Hz ale epilepsiei de absență a copilăriei, sau mai focale, ca în epilepsiile legate de localizare (Fig. 26.14). Tehnici precum hiperventilația sau stimularea fotică pot fi utilizate pentru a crește randamentul modificărilor epileptiforme, în special în sindroamele de epilepsie generalizate. În timp ce unii susțin că este posibil să se detecteze „picurile" și „valurile ascuțite" pentru a sprijini un diagnostic clinic, acestea sunt nespecifice și, prin urmare, nu sunt diagnostice.

Studii ale conducerii nervoase

Stimularea electrică a unui nerv determină un impuls de a călători atât eferent cât și aferent de-a lungul

axonii de bază. Studiile de conducere nervoasă (NCS) folosesc acest lucru, înregistrând potențialele de acțiune pe măsură ce trec de-a lungul nervilor periferici și (cu nervii motori) pe măsură ce trec în abdomenul muscular. Înregistrarea digitală a sporit sensibilitatea și reproductibilitatea acestor potențiale minuscule. Măsurând timpul necesar pentru a parcurge o distanță cunoscută, este posibil să se calculeze vitezele de conducere nervoasă (NCV). Nervii sănătoși la temperatura camerei vor conduce cu o viteză de 40-50 m/s. Dacă potențialul înregistrat este mai mic decât se aștepta, aceasta oferă dovezi ale unei reduceri a numărului total de axoni funcționali. În schimb, încetinirea semnificativă a vitezei de conducere sugerează o conducere saltatorie afectată din cauza demielinizării nervului periferic. Astfel de modificări ale NCS pot fi difuze (ca într-o neuropatie periferică demielinizantă ereditară, p. 1223), focale (ca în paraliziile de presiune, p. 1224) sau multifocale (de exemplu, sindromul Guillain-Barre, p. 1224; mononevrita multiplex, p. 1224). Informațiile obținute pot permite să se deducă mai bine boala responsabilă de disfuncția nervilor periferici (vezi Caseta 26.99, p. 1223).

Stimularea nervilor motori permite înregistrarea potențialelor de acțiune musculare compuse (CMAP) asupra mușchilor (Fig. 26.15). Acestea sunt de aproximativ 500 de ori mai mari decât potențialele nervoase senzoriale, de obicei în jur de 1-20 milivolți. Deoarece o proporție de impulsuri stimulate în nervii motori se vor „reflecta" înapoi la corpul celulei

cornului anterior (formând unda „F”), este, de asemenea, posibil să obțineți câteva informații despre starea rădăcinilor nervoase.

Stimularea nervoasă repetitivă (RNS) la 3-15/s asigură CMAP-uri consistente în mușchii sănătoși. În miastenia gravis (p. 1226), unde există blocarea parţială a receptorilor de acetilcolină, există totuși o scădere diagnostică (scădere) a amplitudinii CMAP. În contrast, o creştere a CMAP cu RNS de înaltă frecvenţă este observată în sindromul miastenic Lambert-Eaton (p. 1227).

Electromiografie

Electromiografia (EMG) este de obicei efectuată cu NCS și implică înregistrarea cu ac a potențialului electric muscular în timpul repausului și contracției. În repaus, mușchiul este silențios din punct de vedere electric, dar pierderea aportului nervos face ca membrana musculară să devină instabilă, care se manifestă prin fibrilații, unde pozitive ascuțite („activitate spontană”) sau fasciculații. În timpul contracției musculare, potențialele de acțiune ale unității motorii sunt înregistrate. Pierderea sau distrugerea axonului va duce la mai puține unități motorii. Încolțirea rezultată a unităților rămase va duce la creşterea dimensiunii fiecărei unități individuale pe EMG. Miopatia, în schimb, va determina divizarea fibrelor musculare, ceea ce va duce la un număr mare de unități mai mici pe EMG. Alte activități anormale, cum ar fi descărcările miotonice, pot semnifica o conducere anormală a canalelor ionice, ca în distrofia miotonică sau miotona congenită.

EMG specializat cu o singură fibră (SFEMG) poate fi utilizat pentru a investiga transmiterea joncțiunii neuromusculare. Măsurarea „jitter-ului” și „blocarea” poate identifica efectul anticorpilor în reducerea acțiunii acetilcolinei asupra receptorului.

Potenţiale evocate

Răspunsul cortical la stimularea vizuală, auditivă sau electrică poate fi măsurat pe un EEG ca potențial evocat (EP). Dacă este furnizat un stimul - de exemplu, ochiului - răspunsul EEG minuscul poate fi deslușit atunci când se înregistrează în medie 100-1000 de stimuli repeți. Evaluarea latenței (întârzierea) și a amplitudinii poate oferi informații despre integritatea căii relevante.

f 71 CMAP

Amplitudine \

—-M/l—-

Unda L2 u F

Fig. 26.15 Teste de conducere a nervilor motori.

Electrozii (R) de pe mușchi (abductorul pollicis aici) înregistrează potențialul de acțiune musculară compus (CMAP) după stimularea la nivelul nervului median de la încheietura mâinii (S1) și de la cot (S2). Viteza de la cot la încheietura mâinii poate fi determinată dacă distanța dintre cei doi electrozi de stimulare (d) este cunoscută. Un L1 prelungit (L = latență) ar fi cauzat de o disfuncție distală a nervului median (de exemplu, în sindromul de tunel carpian). Un L2 prelungit este cauzat de conducerea nervoasă lentă (ca în neuropatia demielinizantă). Unda F este un răspuns mic întârziat care apare atunci când semnalul electric se deplasează înapoi către celula cornului anterioară, declanșând un al doilea potențial de acțiune într-o minoritate de fibre (vezi textul). (NCV = viteza de conducere nervoasă)

5uV 5uV

bolnav bolnav

100 200 300 100 200 300

L ms R ms

Fig. 26.16 Înregistrarea răspunsurilor evocate vizuale (VER). Anormalitatea este în emisfera stângă, cu întârziere a latenței și o reducere a semnalului P100.

RMN oferă acum mai multe informații despre căile SNC, reducând astfel dependența de EP. În practică, potențialele evocate vizuale (VEP) sunt cel mai frecvent utilizate pentru a ajuta la diferențierea demielinizării SNC de modificările de substanță albă a vaselor mici (Fig. 26.16).

Stimulare magnetică

Timpii de conducere centrală pot fi măsurați și folosind inducerea electromagnetică a potențialelor de acțiune în cortex sau măduva spinării prin aplicarea locală a bobinelor specializate. Din nou, RMN a făcut acest lucru în mare măsură redundant, în afară de cercetare.

Teste de sânge de rutină

Multe afecțiuni sistemice care pot afecta sistemul nervos pot fi identificate prin simple analize de sânge. Deficiențele nutriționale, tulburările metabolice, afecțiunile inflamatorii sau infecțiile pot prezenta sau fi asociate cu simptome neurologice, iar testele de sânge de bază (hemoleucograma completă, rata de sedimentare a eritrocitelor, proteina C reactivă, screening biochimic) pot oferi indicii. Testele de sânge specifice vor fi evidențiate în subsecțiunile relevante ale acestui capitol.

Teste imunologice

Evoluțiile recente au văzut o serie de noi afecțiuni mediate imun în neurologia clinică, cu efecte variind de la tulburări ale joncțiunii musculare și neuromusculare (care provoacă slăbiciune și dureri musculare) până la anumite canale ionice neuronale (care provoacă declin cognitiv, epilepsie și modificări psihiatrice). Ultimul deceniu a văzut identificarea multor anticorpi cauzali (vezi Casetele 26.62 și 26.63, p. 1194) și este probabil ca alte afecțiuni să se dovedească a avea o bază imunitară.

Testare genetică

Un număr tot mai mare de afecțiuni neurologice moștenite pot fi acum diagnosticate prin analiza ADN (p. 60). Acestea includ boli cauzate de un număr crescut de repetări trinucleotide, cum ar fi boala Huntington (p. 1198), distrofia miotonică (p. 1228) și unele tipuri de ataxie spinocerebeloasă (p. 1199). ADN-ul mitocondrial poate fi, de asemenea, secvențiat pentru a diagnostica tulburările relevante (p. 60).

Puncția lombară

Puncția lombară (LP) este tehnica utilizată pentru a obține o probă de LCR și oferă o măsură indirectă a presiunii intracraniene. După injectarea cu anestezic local, se introduce un ac între procesele spinoase lombare

(de obicei între L3 și L4) prin dura și în canalul spinal. Presiunea intracraniană poate fi dedusă (dacă pacienții sunt întinși pe o parte) și LCR îndepărtat pentru analiză. Măsurarea presiunii LCR este importantă în diagnosticul și monitorizarea hipertensiunii intracraniene idiopatice (p. 1217). În această stare, LP-ul în sine este terapeutic.

LCR este în mod normal limpede și incolor, iar testele care sunt de obicei efectuate includ o examinare cu ochiul liber a LCR și centrifugare pentru a determina culoarea supernatantului (galben sau xantocrom, la câteva ore după hemoragia subarahnoidiană (p. 1246). Analiza de rutină va implica un număr de celule, precum și o analiză a proteinelor.

Evaluarea LCR este importantă în investigarea infecțiilor (meningită sau encefalită), a hemoragiei subarahnoidiene și a afecțiunilor inflamatorii (scleroza în plăci, sarcoidoza și lupusul cerebral). Valorile normale și anomaliile găsite în condiții specifice sunt prezentate în Caseta 26.5.

Analiza mai sofisticată permite măsurarea formării anticorpilor numai în SNC (benzi oligoclonale), analiza genetică (de exemplu, reacția în lanț a polimerazei (PCR) pentru herpes simplex sau tuberculoză), teste imunologice (anticorpi paraneoplazici) și citologie (pentru detectarea celulelor maligne).

Dacă există o leziune care ocupă spațiul cranian care determină creșterea presiunii intracraniene, LP prezintă un risc teoretic de deplasare în jos a conținutului intracerebral, un proces potențial fatal cunoscut sub numele de coning (p. 1212). În consecință, LP este contraindicată dacă există vreo sugestie clinică de creștere a presiunii intracraniene (edem papilar), nivel scăzut de conștiență sau semne neurologice focale care sugerează o leziune cerebrală, până când imagistica (prin CT sau RMN) a exclus o leziune ocupantă de spațiu sau hidrocefalie. Când există riscul de hemoragie locală (trombocitopenie, coagulare intravasculară diseminată sau tratament anticoagulant), atunci trebuie luată precauție sau trebuie luate măsuri specifice. LP poate fi efectuată în siguranță la pacienții cu medicamente antiagregante plachetare sau heparină în doză mică, dar poate fi nesigur la pacienții care sunt complet anticoagulați din cauza riscului crescut de hematom epidural.

Aproximativ 30% din LP sunt urmate de o cefalee posturală, din cauza presiunii reduse a LCR. Frecvența durerilor de cap poate fi redusă prin utilizarea unor ace mai mici sau atraumatice. Alte complicații mai rare implică durere radiculară tranzitorie și durere în regiunea lombară în timpul procedurii. Tehnica aseptică face infecțiile secundare, cum ar fi meningita, extrem de rare.

Biopsie

Biopsiile țesutului nervos (nerv periferic, mușchi, meninge sau creier) sunt ocazional necesare pentru diagnostic.

Biopsia nervoasă poate ajuta la investigarea neuropatiei periferice. De obicei, este vizat un nerv senzitiv distal (sural sau radial). Examinarea histologică poate ajuta la identificarea cauzelor subiacente, cum ar fi vasculitele sau tulburările infiltrative precum amiloidul. Biopsia nervului nu trebuie efectuată cu ușurință deoarece există o morbiditate apreciabilă; ar trebui rezervat cazurilor în care diagnosticul este pus sub semnul întrebării în urma investigațiilor de rutină și în care va influența managementul.

Biopsia musculară se efectuează mai frecvent și este indicată pentru diferențierea miozitelor și miopatiilor. Aceste afecțiuni pot fi de obicei distinse prin examen histologic, iar histochimia enzimatică poate fi utilă atunci când sunt suspectate boli mitocondriale și boli de depozitare. Mușchiul cvadriceps este cel mai frecvent biopsiat, dar alți mușchi pot fi, de asemenea, prelevați dacă sunt implicați clinic. Deși durerea și infecția pot urma procedura, acestea sunt mai puțin o problemă decât după biopsia nervoasă.

Biopsia creierului este necesară atunci când imagistica nu reușește să clarifice natura leziunilor intracerebrale: de exemplu, în bolile degenerative inexplicabile, cum ar fi cazurile neobișnuite de demență și la pacienții cu tumori cerebrale. Cele mai multe biopsii sunt efectuate stereotactic printr-o gaură din craniu, ceea ce scade rata complicațiilor. Cu toate acestea, hemoragia, infecția și moartea apar în continuare și biopsia creierului ar trebui luată în considerare numai dacă un diagnostic este evaziv.

PREZENTAREA PROBLEME ÎN BOLI NEUROLOGICE

În timp ce istoricul este important în toate specialitățile medicale, este esențial în special în neurologie, unde multe diagnostice neurologice nu au nici un test de confirmare. Anamneza permite medicului și pacientului să se cunoască unul pe altul - multe boli neurologice urmează căi cronice, iar acesta poate fi primul dintre multe astfel de consultații. De asemenea, permite clinicianului să obțină informații despre afectul pacientului, cogniția și starea psihiatrică.

Preluarea istoricului este un proces extrem de activ și, deși există șabloane generice (caseta 26.6), fiecare poveste individuală își va urma propriul curs, iar considerentele de diagnostic din timpul istoriei vor ghida întrebările ulterioare.

Este important să fie clar ce înseamnă pacienții prin anumite cuvinte. Pacienților le poate fi dificil să descrie simptomele - de exemplu, slăbiciunea poate fi

Introducere

Vârsta și sexul

Handedness

Prezentarea reclamatiei

Simptome (clarificați: vezi text)

Model general: intermitent sau persistent?

Dacă sunt intermitente, cât de des apar simptomele și cât durează acestea?

Viteza de debut: secunde, minute, ore, zile, săptămâni, luni, ani, decenii?

Mai bine, mai rău sau la fel în timp?

Simptome asociate (inclusiv non-neurologice)

Invaliditate cauzată de simptome

Schimbare în mers

Dificultate cu mișcările fine ale mâinii, de exemplu scris, închiderea nasturii, folosirea tacâmurilor

Efect asupra muncii, vieții de familie și petrecerii timpului liber

Fundal

Simptome neurologice anterioare și dacă sunt similare cu simptomele actuale

Antecedente medicale

Situația internă

Starea permisului de conducere

Medicamente (actuale și în momentul apariției simptomelor)

Obiceiuri de alcool/fumat

Expunerea la droguri recreative și la alte toxine

Istoricul familiei și istoricul dezvoltării

Care sunt gândurile/temerile/preocupările pacientului? numite „amorțeală", în timp ce există multe interpretări posibile ale „amețelii". Acestea trebuie clarificate; chiar și în situații de urgență, un istoric clar și precis stă la baza oricărui plan de management. Deși povestea ar trebui să vină în primul rând de la pacient, contribuția martorilor oculari și a membrilor familiei este crucială dacă pacientul nu poate oferi detalii sau dacă a existat pierderea cunoștinței. Această nevoie de coroborare și clarificare înseamnă că telefonul este la fel de important ca orice investigație.

Scopul istoriei este de a răspunde la două probleme cheie: unde este leziunea și ce este leziunea (Caseta 26.7)? Acestea ar trebui să rămână cele mai importante în mintea medicului în timp ce scoatem istoria. Unele combinații comune de simptome pot sugera anumite locații pentru o leziune (Caseta 26.8). Interogarea despre mâna este importantă; lateralizarea mâinii dominante ajută la desemnarea emisferei dominante, care, la rândul său, poate ajuta la localizarea oricăror patologii sau la planificarea strategiilor de reabilitare sau tratament în tulburările asimetrice precum accidentul vascular cerebral sau boala Parkinson.

Epidemiologia trebuie avută în vedere; cât de probabil este ca acest pacient să aibă vreo afecțiune specifică în considerare? De exemplu, un tânăr de 20 de ani cu dureri de cap pe partea dreaptă și sensibilitate nu va avea arterită temporală, dar aceasta este o posibilitate importantă dacă astfel de simptome sunt prezente la o femeie de 78 de ani.

Determinarea evoluției și vitezei de debut și progresie a unei boli este importantă (Caseta 26.9). De exemplu, dacă slăbiciunea mâinii drepte a apărut peste noapte, ar sugera un accident vascular cerebral la o persoană în vârstă sau o neuropatie acută prin captare la o persoană mai tânără. Evoluția pe parcursul mai multor zile, totuși, ar putea face demielinizarea (scleroza în plăci) un posibil diagnostic, sau poate un hematom subdural dacă slăbiciunea a fost precedată de o leziune la cap la o persoană în vârstă care ia warfarină. Progresia de-a lungul săptămânilor ar putea aduce o leziune de masă intracraniană sau o boală a neuronului motor în diferenţial. Progresia lentă de peste un an și ceva, cu dificultăți în folosirea mâinii, ar putea sugera un proces degenerativ precum boala Parkinson. Impactul asupra activităților de zi cu zi, cum ar fi mersul pe jos, urcatul scărilor și efectuarea mișcărilor fine ale mâinii, ar trebui, de asemenea, stabilit pentru a măsura nivelul de handicap asociat.

Unde este leziunea?

Este neurologic?

Dacă da, în ce parte a sistemului nervos se localizează?

Central versus periferic

Senzorial versus motor versus ambele

Care este leziunea?

Ereditar sau congenital

Dobândit

Traumatic

Infecţios

Neoplazic

Degenerativ

Inflamator sau mediat imun

Vascular

Funcţional

26.9 Evoluția simptomelor

Estimările frecvenței și duratei evenimentelor specifice sunt esențiale atunci când se analizează detaliile unei tulburări paroxistice, cum ar fi migrena și epilepsia. Termenii vagi, cum ar fi „mult” sau „uneori” nu sunt de ajutor și poate ajuta pacientul dacă i se oferă opțiuni pentru estimarea numerelor, cum ar fi o dată pe zi, săptămână sau lună.

Multe simptome neurologice nu se explică prin boală. Descrierea acestora ca fiind „funcționale” este mai puțin peiorativă și mai acceptabilă pentru pacienți decât „psihogenă” sau „isterică”. Simptomele funcționale necesită o experiență considerabilă în diagnostic și sunt adesea omise (p. 1175).

Dureri de cap și dureri faciale

Cefaleea este frecventă și provoacă îngrijorare considerabilă, dar rareori reprezintă o boală sinistră. Cauzele pot fi împărțite în primare (benigne) sau secundare, iar majoritatea pacienților, indiferent dacă se prezintă în clinică sau ca urgențe, prezintă sindroame primare (Caseta 26.10). Tempo-ul de evoluție al durerii de cap este critic; Cefaleea cu debut brusc, maximă imediat, este întotdeauna un „steagul roșu” (caseta 26.11) și ar trebui să determine o evaluare rapidă în spital pentru posibile hemoragie subarahnoidiană sau alte cauze sinistre, chiar dacă doar 10-25% dintre pacienți prezintă o patologie gravă. Ar trebui căutate indicii pentru alte cauze posibile (de exemplu erupții cutanate în meningită) (p. 1201). Durerea de cap care evoluează de la ore la zile este mult mai puțin probabil să fie sinistră.

Sindroame cefalee primare și secundare

Sindroame primare de cefalee

Migrenă (cu sau fără aură)

Cefalee de tip tensional

Cefalalgia autonomă a trigemenului (inclusiv cefaleea în grupare)

Cefalee primară cu înjunghiere/tuse/efort/cefalee legată de sex

Durere de cap fulgerătoare

Noul sindrom de cefalee persistentă zilnică

Cauze secundare ale durerilor de cap

Cefaleea prin abuz de medicamente (durere de cap cronică zilnică)

Sângerări intracerebrale (hematom subdural, hemoragie subarahnoidiană sau intracerebrală)

Creșterea presiunii intracraniene (tumoare pe creier, hipertensiune intracraniană idiopatică)

Infecție (meningită, encefalită, abces cerebral)

Boala inflamatorie (arterita temporala, alte vasculite, artrita)

Durerea referită din alte structuri (orbita, articulația temporomandibulară, gâtul)

Pentru liste complete de diagnostic, consultați www.ihs-classification.org/en/

26.11 Simptome „steagul roșu” în cefalee

Este important să se stabilească dacă durerea de cap vine și dispare, cu perioade fără durere de cap între ele (de obicei migrenă), sau dacă este prezentă tot timpul sau aproape tot timpul. Simptomele asociate, cum ar fi simptomele vizuale anterioare, greața/vărsăturile sau fotofobia/fonofobia, pot susține un diagnostic de migrenă, dar altele, cum ar fi simptomele focale progresive sau tulburările constituționale, cum ar fi pierderea în greutate sau febra, pot sugera o cauză mai sinistră (de exemplu, cancer sau meningită). Comportamentul pacientului în timpul durerii de cap este adesea instructiv; Pacienții cu migrenă se retrag de obicei în pat pentru a dormi într-o cameră întunecată, în timp ce cefaleea în grup induce adesea un comportament agitat și agitat.

Durata durerii de cap poate indica un diagnostic; Durerile de cap care au fost prezente de luni sau ani nu sunt aproape niciodată sinistre (deși, în mod paradoxal, îngrijorează pacienții), în timp ce cefaleea de nou-apariție, în special la vârstnici, este mai mult o îngrijorare. La un pacient peste 60 de ani cu dureri de cap localizate la una sau ambele tâmple, ar trebui luată în considerare arterita temporală (p. 1117), mai ales dacă pulsurile temporale sunt absente și/sau arterele sunt mărite și sensibile. Majoritatea pacienților ambulatori cu cefalee vor avea migrenă (intermitentă, care durează câteva ore, asociată cu simptome migrenoase) sau sindrom de cefalee cronică zilnică (deseori prezentă de luni până la ani, fără simptome asociate și refractar la analgezie). Acestea sunt ușor de recunoscut, dar pacienții sunt adesea foarte îngrijorați de simptomele lor, așa că este important să trecim astfel de preocupări și să explicăm de ce boala sinistra este puțin probabilă și investigarea este rareori necesară. Sinuzita, „oboseala ochilor”, alergiile alimentare și hipertensiunea arterială necomplicată nu sunt aproape niciodată explicația pentru durerea de cap persistentă.

Dureri oculare

Presupunând că boala oculară (cum ar fi glaucomul acut) a fost exclusă, durerea oculară se poate datora cefalalgiilor autonome trigemenului (TAC) sau, rar, leziunilor inflamatorii sau infiltrative la vârful orbitei sau sinusului cavernos, când afectarea 3, 4, 5 sau 6 este de obicei evidentă a nervului cranian.

Dureri faciale

Durerea la nivelul feței poate fi cauzată de probleme ale articulațiilor dentare sau temporomandibulare. Sinuzita acută este de obicei evidentă din alte caracteristici ale congestiei/infecției sinusurilor și poate provoca durere localizată peste sinusul afectat, dar aproape niciodată nu este explicația durerii faciale persistente sau a durerilor de cap.

Durerea facială nu este neobișnuită în migrenă, dar unele sindroame se pot prezenta numai cu durere facială. Cele mai frecvente cauze neurologice ale durerii faciale sunt nevralgia de trigemen, herpes zoster (zona zoster) și nevralgia post-herpetică, toate caracterizate prin severitatea lor extremă. În nevralgia trigemenului, pacientul descrie crize de durere scurtă (secunde), lancinantă („șocuri electrice"), cel mai frecvent resimțite în a doua și a treia diviziune a nervului și adesea declanșate de vorbire sau mestecat. Zona zoster facială afectează cel mai frecvent prima diviziune (oftalmică) a nervului trigemen, iar durerea precede de obicei erupția cutanată. Poate urma nevralgia post-herpetică, de obicei o durere arsătoare continuă pe tot teritoriul afectat, cu sensibilitate marcată la atingere ușoară (alodinie) și rezistență la tratament. Leziunile distructive ale nervului trigemen provoacă, de obicei, mai degrabă amorțeală decât durere.

Durerea facială idiopatică persistentă este observată cel mai frecvent la femeile de vârstă mijlocie, care raportează durere persistentă, fără semne sau investigații anormale, și este similară cu alte forme de durere cronică idiopatică.

Amețeli, pene de curent și „întorsături amuzante"

Pierderea sau modificarea episodică a conștienței este un simptom frecvent în asistența medicală primară și în practica spitalicească. Termenii folosiți pentru astfel de vrăji variază atât de mult între pacienți, încât nu ar trebui să fie considerați de la sine înțeles. Unii pacienți folosesc „panarea" pentru a descrie un simptom pur vizual, mai degrabă decât pierderea conștienței. Unii indivizi pot înțelege „amețeală" ca însemnând o percepție anormală a mișcării (vertij), dar alții vor însemna un sentiment de leșin, iar alții nesiguranță (Caseta 26.12). Astfel, clinicianul trebuie să elucideze natura exactă a simptomelor pe care le experimentează pacientul (Fig. 26.17).

Istoricul ar trebui să fie întotdeauna completat de un raport direct al martorului ocular, dacă este disponibil. Adesea, un istoric de „tremurări", așa cum este descris pentru primul ajutor, va deveni „potrivit" atunci când este descris personalului de ambulanță, care este apoi raportat ca „convulsii definitive" în camera de urgență. Anamneza atentă cu coroborare va stabili, de obicei, dacă a existat conștiință deplină, conștiență alterată, vertij, amnezie tranzitorie sau altceva. Vertijul este cauzat de o alterare a funcției organelor vestibulare

periferice sau a mecanismelor centrale de control al echilibrului și posturii și va fi discutată în altă parte (p. 1167).

Pierderea cunoștinței

Conștiința poate fi definită ca o conștientizare a mediului și capacitatea de a răspunde la acesta. Pierderea conștienței (LOC), în afară de somn, sugerează o disfuncție globală a creierului. Acest lucru se întâmplă cel mai frecvent

Prevalența: frecventă, afectând până la 30% dintre persoanele în vârstă

> 65 de ani.

Simptome: cel mai frecvent descrise ca o combinație de instabilitate și amețeală.

Cele mai frecvente cauze: hipotensiune posturală, boli cardiovasculare, spondiloză cervicală. Mulți pacienți au mai mult de o cauză subiacentă.

Aritmie: se poate prezenta cu amețeli fie în repaus, fie în timpul activității.

Anxietate: asociată frecvent cu amețeli, dar rareori singura cauză.

Căderi: este necesar un examen multidisciplinar dacă amețelile sunt asociate cu căderi.

din cauza pierderii temporare a alimentării cu sânge a întregului creier (sincopă sau leșin). Alternativ, LOC poate apărea din cauza unei disfuncții electrice bruște a creierului, așa cum se întâmplă în timpul unei convulsii. În timp ce majoritatea episoadelor de LOC tranzitorie se datorează sincopei sau convulsiilor, întreruperi psihogenice (cunoscute și sub denumirea de criză non-epileptică sau

pseudoconvulsii) trebuie luate în considerare în diagnosticul diferențial.

Nicio investigație nu poate înlocui un istoric clar în aceste circumstanțe. Experiența subiectivă este importantă, dar descrierea obiectivă de la un martor ocular (chiar dacă numai prin telefon) este la fel de utilă. Caracteristicile din istoric utile pentru a distinge o criză de sincopă sunt prezentate în Caseta 26.13.

Sincopă

De obicei, sincopa este precedată de o scurtă senzație de amețeală. Sincopa neurocardiogenă (p. 555) este mai probabilă în picioare și poate fi provocată de durere sau emoție. Poate exista întunecarea vederii, țiuit în urechi, simptome de hiperventilație, furnicături distale, senzații de greață, umezeală sau transpirație. LOC este treptat și scurt, iar pacientul își revine rapid, fără confuzie, atâta timp cât și-a asumat o poziție orizontală. Există adesea o scurtă rigidizare și zvâcniri ale membrelor, care necesită diferențierea de mișcările asemănătoare convulsiilor. Este rar ca sincopa să provoace răni sau să provoace amnezie după recăpătarea conștientizării. În timpul unui atac sincopal, poate apărea incontinența urinară. Mușcătura de limbă este mai puțin frecventă în sincopă și, dacă este prezentă, implică de obicei puține traume.

Sincopa cardiacă (p. 555), cauzată de o scădere bruscă a debitului cardiac, poate fi provocată de efort la cei cu stenoză aortică severă, ischemie sau cardiomiopatie obstructivă hipertrofică, sau fără avertisment la pacienții cu aritmie cardiacă.

Convulsii

Diagnosticul crizelor tonico-clonice generalizate, în care există pierderea cunoștinței, căderea la pământ și mișcările clonice (p. 1180), este ușor, dar lipsa relatărilor martorilor oculari poate lăsa incertitudine. Crizele mai puțin dramatice, cum ar fi absențele (p. 1181) sau unele crize focale (p. 1180), care provoacă alterarea conștienței fără ca pacientul să cadă la pământ, pot fi simțite doar ca „timpul pierdut”. Deoarece crizele de epilepsie sunt rezultatul unor procese specifice care variază de la pacient la pacient, manifestarea lor tinde să fie intermitentă și stereotipată și adesea se grupează în timp, din motive incomplet înțelese.

Tulburare de atac non-epileptic, convulsii psihogene, pseudocrize, convulsii psihogene non-epileptice

Această tulburare este recunoscută în toate culturile, dar nomenclatura nu a fost încă standardizată. Aproximativ 10% dintre pacienții trimiși la o primă clinică de convulsii vor avea LOC care rezultă din reacții psihologice la circumstanțe sau evenimente traumatice ale vieții. Indicatorii clinici pentru diagnostic includ declanșatori emoționali specifici, conștientizarea parțial reținută, mișcări dramatice sau vocalizare, durată foarte prelungită (până la ore), recuperare rapidă sau suferință emoțională ulterioară. Diagnosticul este important, deoarece astfel de pacienți sunt expuși unui risc semnificativ de a fi afectați de un tratament inadecvat dacă se presupune că au epilepsie. În schimb, un diagnostic grăbit poate duce la întreruperea tratamentului în cazul crizelor atipice sau prelungite. Ajutorul de specialitate este necesar pentru planificarea managementului.

Status epileptic

Statusul epilepticus este o criză care nu se rezolvă spontan sau o criză recurentă fără refacerea conștienței între ele. Activitatea convulsivă persistentă are o mortalitate recunoscută și reprezintă o urgență medicală.

Diagnosticul este de obicei clinic și poate fi pus pe baza descrierii rigidității prelungite și/sau mișcărilor clonice cu pierderea cunoștinței. Pe măsură ce activitatea convulsive devine prelungită, mișcările pot deveni

Asigurați-vă că căile respiratorii sunt patentate; da oxigen pentru a preveni hipoxia cerebrală

Verificați pulsul, tensiunea arterială, BM stix® și frecvența respiratorie

Acces intravenos securizat

Trimite sânge pentru:

Glucoză, uree și electroliți, calciu și magneziu, funcție hepatică, niveluri de medicamente antiepileptice

Hemoleucograma completă și ecranul de coagulare

Stocarea unei mostre pentru analize viitoare (de exemplu, abuzul de droguri)

Dacă crizele continuă timp de > 5 minute: administrați diazepam 10 mg IV (sau rectal) sau lorazepam 4 mg IV; repetați o singură dată după 15 minute

Corectați orice declanșator metabolic, de exemplu hipoglicemie

În curs de desfășurare

Dacă crizele continuă după 30 de minute

Perfuzie IV (cu monitorizare cardiacă) cu una dintre:

Fenitoină: 15 mg/kg la 50 mg/min

Fosfenitoină: 15 mg/kg la 100 mg/min

Fenobarbital: 10 mg/kg la 100 mg/min

Monitor cardiac și puls oximetrie

Monitorizați starea neurologică, tensiunea arterială, respirația; verificați gazele din sânge

Dacă crizele continuă după 30-60 de minute

Transfer la terapie intensivă

Începeți tratamentul pentru starea refractară cu intubație, ventilație și anestezie generală folosind propofol sau tiopental

monitor EEG

Odată controlat starea

Începeți medicația anticonvulsivante pe termen lung cu una dintre:

Valproat de sodiu 10 mg/kg IV timp de 3-5 minute, apoi 800-2000 mg/zi

Fenitoină: se administrează doza de încărcare (dacă nu este deja utilizată ca mai sus) de 15 mg/kg, se infuzează la < 50 mg/min, apoi 300 mg/zi Carbamazepină 400 mg prin sondă nazogastrică, apoi 400-1200 mg/zi

Investigați cauza

mai subtil. Pot apărea cianoză, pirexie, acidoză și transpirație, iar complicațiile includ aspirație, hipotensiune arterială, aritmii cardiace și insuficiență renală sau hepatică.

La pacienții cu epilepsie preexistentă, cea mai probabilă cauză este scăderea nivelului de medicamente antiepileptice. În statusul epileptic de novo, este esențial să se excludă precipitanții precum infecția (meningită, encefalită), neoplazia și tulburările metabolice (hipoglicemie, hiponatremie, hipocalcemie). Tratamentul și investigația sunt prezentate în Caseta 26.14.

Comă

Nivelul conștient ar trebui măsurat folosind Scala de Comă Glasgow (GCS, Caseta 26.15). Deși dezvoltat pentru utilizare în leziunile capului, GCS este utilizat pe scară largă în coma medicală, dar tulburările care afectează limbajul sau funcția membrelor (de exemplu, accident vascular cerebral în emisfera stângă, sindromul blocat) îi pot reduce utilitatea. Cu toate acestea, oferă informații utile de prognostic și înregistrări seriale

poate reprezenta îmbunătățirea sau deteriorarea. Este important să se înregistreze cele trei componente ale scalei, mai degrabă decât doar suma scorului. Astfel, o descriere a deschiderii ochilor (E2) și a retragerii (M4) la durere și a produce doar sunete (V2) oferă o imagine mult mai utilă decât GCS 8.

Pierderea persistentă a conștienței sau comă (definită ca GCS < 8) apare dacă mecanismele de excitare din

trunchiul cerebral și diencefalul sunt perturbate și se localizează fie în trunchiul cerebral, fie în ambele emisfere cerebrale. Există multe cauze de comă (caseta 26.16), inclusiv

neurologice (boală structurală sau nestructurală a creierului) sau non-neurologice (de exemplu, insuficiență respiratorie de tip II). Modul de apariție a comei și orice eveniment precipitant este crucial pentru stabilirea cauzei și trebuie obținute de la familie sau de la alți martori (prin telefon dacă

necesar). Neobținerea unui istoric adecvat pentru pacienții aflați în comă este o cauză frecventă de întârziere a diagnosticului. Odată ce pacientul este stabil din perspectivă cardiorespiratorie, examinarea ar trebui să includă o evaluare precisă a nivelului de conștient (vezi mai jos) și o examinare medicală generală amănunțită, căutând indicii cum ar fi urmele acului care indică abuzul de droguri, erupții cutanate, febră și semne focale de infecție, inclusiv rigiditatea gâtului sau semne de leziune la cap. Semnele neurologice focale pot sugera o explicație structurală (accident vascular cerebral sau tumoră) sau pot fi localizate în mod fals (p. 1212).

Moartea cerebrală și stările minim conștiente

Coma este pierderea conștienței legată de pierderea funcției creierului. Moartea cerebrală este o stare în care funcția corticală și a trunchiului cerebral se pierde ireversibil. Criteriile de diagnostic pentru moartea cerebrală variază între țări (Caseta 26.17); dacă sunt îndeplinite, aceste criterii permit retragerea sprijinului și producerea morții naturale. Diagnosticarea morții cerebrale este complexă și ar trebui făcută numai de un clinician cu expertiză adecvată, deoarece diferențierea clinică de conștiința redusă poate fi o provocare (Caseta 26.18). Sindromul „blocat”, în care pacientul este paralizat, cu excepția mișcărilor oculare, necesită păstrarea funcției emisferei (și, prin urmare, conștiința), dar o leziune plasată strategic în puțul ventral (de obicei infarct) provoacă paralizie completă. Starea vegetativă implică o oarecare reținere a funcției trunchiului cerebral și a funcției corticale minime, cu pierderea conștientizării mediului. Stările minim conștiente implică păstrarea conștientizării și funcția intactă a trunchiului cerebral. Distincția sigură între aceste stări este importantă și necesită o evaluare atentă, adesea pe o perioadă de timp. Moartea cerebrală este, prin definiție, ireversibilă, dar alte stări pot oferi speranță de îmbunătățire. Adesea apar probleme etice dificile cu privire la management.

Delir

Delirul este un rezultat frecvent al afectarii corticale si este mai frecvent la varsta inaintata. Se manifestă ca o tulburare a excitării cu afectarea globală a funcției mentale care provoacă somnolență cu dezorientare, erori de percepție și gândire confuză. Fluctuația este tipică și confuzia este adesea mai gravă noaptea. Tulburările emoționale (anxietate, iritabilitate sau depresie) și modificările psihomotorii (agitație, neliniște sau retard) sunt frecvente. Evaluarea și gestionarea acestei afecțiuni sunt tratate mai detaliat la pagina 173.

Amnezie

Tulburarea memoriei este un simptom comun. În absența unei deficiențe funcționale semnificative (de exemplu incapacitatea de a lucra, dispraxii, pierderea funcției zilnice), mulți pacienți se vor dovedi a avea disfuncții benigne de memorie legate de vârstă, dispoziție sau tulburări psihice. Investigarea și tratamentul demențelor sunt discutate în altă parte (p. 250).

Pierderea temporară a memoriei se poate datora unei stări de confuzie toxică tranzitorie, perioadei post-ictale după convulsii sau amneziei globale tranzitorii. Acestea se disting de obicei pe baza istoriei.

Amnezie globală tranzitorie

Acest lucru afectează în mod predominant pacienții de vârstă mijlocie cu o pierdere bruscă, discretă a funcției de memorie anterogradă care durează până la câteva ore. În timpul episodului, pacienții sunt incapabili să înregistreze noi amintiri, iar acest lucru duce la întrebări repetitive, semnul distinctiv al acestei afecțiuni. Conștiința este păstrată și pacienții pot efectua în mod normal chiar și acte motorii complexe. În timpul atacului există amnezie retrogradă pentru evenimentele din trecut

câteva zile, săptămâni sau ani. După 4-6 ore, funcția de memorie și comportamentul revin la normal, dar pacientul are amnezie persistentă, completă pe toată durata atacului în sine. Nu există markeri de convulsii și, spre deosebire de amnezia epileptică, amnezia globală tranzitorie reapare doar în aproximativ 10-20%. O etiologie vasculară este puțin probabilă și amnezia se poate datora unui proces benign asemănător migrenei, care apare în hipocamp. Pacientul nu are semne fizice și, dacă imagistica este normală și nu sunt prezenți markeri de convulsii, atunci pacientul poate fi liniștit.

Amnezie persistentă

Pacienții cu tulburări persistente de memorie trebuie să aibă o boală neurologică gravă exclusă. Simptomele coroborate de rude sau colegi sunt probabil mai semnificative decât cele observate doar de pacient. Acolo unde concentrarea slabă se află în centrul deteriorării cognitive, este mai probabil să se datoreze unei tulburări de dispoziție subiacente.

Este important să se evalueze momentul debutului și să se stabilească ce aspecte ale memoriei sunt afectate. Plângerile de pierdere sau de pierdere a abilităților complexe sunt mai patologice decât dificultățile de a găsi cuvinte. Tulburarea memoriei episodice sau de lucru (denumită anterior „memorie pe termen scurt”) trebuie să fie distinsă de memoria semantică (memoria pentru cunoștințe bazate pe concepte, fără legătură cu experiențele specifice). Memoria episodică este afectată selectiv în sindromul Korsakoff (adesea secundar alcoolului) sau afectarea bilaterală a lobului temporal. Poate fi văzut și împreună

cu alte tipuri de demență. Deteriorarea progresivă de-a lungul lunilor sugerează o demență subiacentă, dar este important să se efectueze o evaluare medicală completă pentru a detecta orice problemă medicală subiacentă.

Este important să se identifice și să se trateze depresia (p. 243) la pacienții cu pierderi de memorie. Depresia se poate prezenta ca o „pseudo-demență”, cu tulburări de concentrare și memorie ca trăsături dominante, iar acest lucru este adesea reversibil cu medicamente antidepresive. Cu toate acestea, orice pacient cu demență (în special de tip Alzheimer) poate dezvolta depresie în stadiile incipiente ale bolii. Cauzele specifice ale demenței progresive, cu tratamentul și investigarea lor, sunt enumerate în altă parte (p. 250).

Slăbiciune

Evaluarea slăbiciunii necesită aplicarea anatomiei de bază, a fiziologiei și a unor patologii la interpretarea istoricului și a constatărilor clinice. Punctele de luat în considerare sunt prezentate în casetele 26.19 și 26.20 și în figura 26.18. Modelul și evoluția slăbiciunii și semnele clinice oferă indicii despre locul și natura leziunii.

Este important să se stabilească dacă pacientul are mai degrabă pierderea puterii decât o senzație redusă sau oboseală generalizată. Durerea poate restricționa mișcarea și, astfel, poate imita slăbiciunea. În mod paradoxal, neglijarea senzorială (p. 1164) poate lăsa pacienții să nu fie conștienți de o slăbiciune severă.

Pacienții cu parkinsonism se pot plânge de slăbiciune; semnele extrapiramidale de rigiditate (roată dințată sau conductă de plumb) și bradikinezie ar trebui să fie evidente, iar un tremor de repaus, de obicei asimetric, poate oferi un alt indiciu (p. 1194). Observația este la fel de importantă ca și testarea formală a rezistenței. Mișcarea restricționată de durere ar trebui să fie aparentă, iar alte caracteristici (contracturi, epuizare, fasciculații, mișcări/posturi anormale) oferă toate indicii de diagnostic. Simpla observare a pacientului care intră în cabinetul de consultație poate fi diagnostică.

Slăbiciunea este un simptom funcțional comun. Slăbiciunea funcțională nu se conformează tiparelor organice tipice, iar semnele din caseta 26.19 sunt absente. La examinare, semnele sunt adesea variabile (de exemplu, pacientul poate merge, dar pare să nu aibă mișcarea picioarelor atunci când este evaluat pe canapea), iar puterea poate părea să „cede”, pacientul fiind capabil să atingă puterea maximă pentru explozii scurte. Acest lucru nu se întâmplă în boli. Semnul lui Hoover este util pentru a confirma slăbiciunea funcțională și se bazează pe fenomenul normal de extensie simultană a șoldului atunci când șoldul contralateral se flexează. În slăbiciunea funcțională, se poate observa slăbiciune în extensia șoldului (rar în bolile organice), care apoi revine la putere maximă la testarea flexiei șoldului contralateral. Acest semn poate fi demonstrat pacientului într-o manieră fără confruntare, pentru a arăta că puterea potențială a membrelor este intactă.

Slăbiciune facială

Paralizia nervului facial (paralizia lui Bell)

Una dintre cele mai frecvente cauze ale slăbiciunii faciale este paralizia lui Bell, o leziune a neuronului motor inferior al nervului 7 (facial), care afectează toate vârstele și ambele sexe.

Leziunea se află în canalul facial. Simptomele se dezvoltă de obicei subacut în câteva ore, durerea în jurul urechii precedând slăbiciunea facială unilaterală. Pacienții descriu adesea fața ca fiind „amorțită", dar nu există o pierdere senzorială obiectivă (cu excepția gustului dacă este implicată corda timpanului). Hiperacuzia poate apărea dacă nervul stapedius este implicat și poate exista o diminuare a salivației și a secreției lacrimale. Examenul relevă o paralizie ipsilaterală a neuronului motor inferior al nervului facial. Veziculele din ureche sau de pe cerul gurii pot indica infecția primară cu herpes zoster (p. 318).

Steroizii îmbunătățesc ratele de recuperare dacă sunt porniți în decurs de 72 de ore de la debut, dar medicamentele antivirale nu sunt eficiente. Închiderea ochilor peste noapte ajută la prevenirea expunerii keratitei și abraziunii corneene. Aproximativ 80% dintre pacienți se recuperează spontan în 12 săptămâni. Chirurgia plastică poate fi luată în considerare pentru minoritatea rămasă cu desfigurare facială după 12 luni. Recidiva este neobișnuită și ar trebui să determine investigații suplimentare. Reinervarea aberantă poate apărea în timpul recuperării, producând mișcări faciale nedorite, cum ar fi închiderea ochilor atunci când gura este mișcată (sincineză) sau „lacrimi de crocodil" (lacrimarea în timpul salivației).

Spre deosebire de paralizia lui Bell, leziunile cu originea neuronului motor superior crutează parțial fața superioară. Leziunile corticale pot provoca o slăbiciune facială fie izolat, fie cu hemipareză asociată și dificultăți de vorbire.

Tulburări senzoriale

Simptomele senzoriale sunt frecvente și sunt frecvent benigne. Pacienții găsesc adesea simptomele senzoriale dificil de descris, iar examinarea senzorială este dificilă atât pentru medic, cât și pentru pacient. În timp ce boala neurologică poate provoca simptome senzoriale, tulburările sistemice pot fi și ele responsabile. Furnicaturile la ambele maini si in jurul gurii pot aparea ca urmare a hiperventilatiei (p. 657) sau hipocalcemiei (p. 768). Când există o disfuncție a cortexului cerebral relevant, percepția pacientului asupra întregii sau prezența reală a părții relevante a corpului poate fi distorsionată.

Amorțeală și parestezie

Istoria poate oferi cele mai bune indicii despre localizare și patologie. Sunt recunoscute anumite modele comune: în migrenă, aura poate consta în răspândirea furnicăturii sau a parestеziei, urmată de amorțeală care evoluează timp de 20-30 de minute pe jumătate din corp, despicand adesea limba. Pierderea senzorială cauzată de un accident vascular cerebral sau un atac ischemic tranzitoriu (AIT) apare mult mai rapid și este de obicei negativă (amorțeală) mai degrabă decât pozitivă (furcături). Rareori, parestezia neplăcută a epilepsiei senzoriale se răspândește în câteva secunde. Alterarea senzorială a leziunilor inflamatorii ale măduvei spinării urcă adesea de la unul sau ambele membre inferioare la un nivel distinct pe trunchi de-a lungul orei până la zile. Schimbarea senzorială psihogenă poate apărea ca o manifestare a anxietății sau ca parte a unei tulburări de conversie (p. 246). În astfel de cazuri, distribuția nu se conformează de obicei unui model anatomic cunoscut și nici nu se potrivește cu vreo boală organică. Trebuie avut grijă în diagnosticarea problemelor senzoriale non-organice; o anamneză și o examinare atentă vor asigura că nu există un alt deficit neurologic obiectiv.

Examenul neurologic senzorial trebuie întreprins și interpretat cu atenție, deoarece constatările depind, prin definiție, de rapoarte subiective. Cu toate acestea, distribuția raportată a pierderii senzoriale poate fi utilă atunci când este combinată cu deficitele coexistente ale funcției nervilor motorii și/sau cranieni (Fig. 26.19).

Pierderea senzorială în leziunile nervilor periferici

Aici simptomele sunt de obicei de pierdere senzorială și parestezie. Leziunile unui singur nerv provoacă perturbări în distribuția senzorială a nervului, în timp ce în neuropatiile difuze cei mai lungi neuroni sunt afectați mai întâi, dând o distribuție caracteristică „mănuși și ciorapi". Dacă fibrele nervoase mai mici sunt afectate de preferință (de exemplu, în neuropatia diabetică), temperatura și înțepătura (durerea) sunt reduse, în timp ce simțul vibrațiilor și propriocepția (modalitățile servite de nervii senzoriali mai mari, bine mielinizați) pot fi scutite. În schimb, vibrația și propriocepția sunt afectate în special dacă neuropatia are un caracter demielinizant (p. 1224), producând simptome de strângere și umflare cu afectarea propriocepției și a senzației de vibrație.

Pierderea senzorială în leziunile rădăcinilor nervoase

Acestea prezintă de obicei durerea ca o caracteristică proeminentă, fie în coloana vertebrală, fie în plexurile membrelor. Se simte adesea în miotom, mai degrabă decât în dermatom. The

Pierderea senzorială în leziunile măduvei spinării

Leziunile transversale ale măduvei spinării produc pierderea tuturor modalităților senzoriale sub acel nivel segmentar, deși nivelul clinic se poate manifesta doar cu 2-3 segmente mai jos decât locul anatomic al leziunii. Foarte des, există o bandă de parestezie sau hiperestezie în partea de sus a zonei de pierdere senzorială. Examenul clinic poate evidenția pierderi senzoriale disociate, adică modele diferite în căile spinotalamice și columnare dorsale. Dacă leziunea transversală este vasculară din cauza trombozei arterei

spinale anterioare, căile spinotalamice pot fi afectate în timp ce o treime posterioară a măduvei spinării (modalitățile coloanei dorsale) poate fi cruțată.

Leziunile care afectează o parte a măduvei spinării vor produce pierderea modalităților spinotalamice (durere și temperatură) pe partea opusă și a modalităților coloanei dorsale (poziția articulației și simțul vibrațiilor) pe aceeași parte a corpului - sindromul Brown-Sequard (p. 1221).

Leziunile din centrul măduvei spinării (cum ar fi siringomielia: vezi Caseta 26.98 și Fig. 26.46, p. 1222) protejează coloanele dorsale, dar implică fibrele spinotalamice care traversează măduva din ambele părți pe toată lungimea leziunii. Nu există pierderi senzoriale în segmentele de deasupra și dedesubtul leziunii; aceasta este descrisă ca pierdere senzorială „suspendată”. Există uneori pierdere reflexă la nivelul leziunii dacă sunt afectate fibre aferente ale arcului reflex.

O leziune izolată a coloanelor dorsale nu este neobișnuită în scleroza multiplă. Acest lucru produce o senzație caracteristică neplăcută, strâns peste membrele implicate și, deși nu există nicio pierdere a senzației de înțepătură sau de temperatură, pierderea asociată a propriocepției poate limita sever funcția membrului (membrelor) afectat(e).

Pierderea senzorială în leziunile trunchiului cerebral

Leziunile din trunchiul cerebral pot fi asociate cu pierderea senzorială, dar distribuția depinde de locul leziunii. O leziune limitată la nucleul trigemenului sau proiecțiile sale senzoriale va cauza tulburări senzoriale faciale ipsilaterale. De exemplu, durerea asemănătoare cu nevralgia trigemenului poate fi observată la pacienții cu scleroză multiplă. Anatomia conexiunilor trigemenului înseamnă că leziunile la nivelul medulului sau măduvei spinării pot da naștere la modele de pierdere senzorială „balaclava” (p. 1147). Căile senzoriale care urcă din măduva spinării pot fi, de asemenea, deteriorate în trunchiul cerebral, ducând la pierderea senzorială simultană a brațelor și/sau piciorului (picioarelor).

Pierderea senzorială în leziunile emisferice

Lobii temporal, parietal și occipital primesc informații senzoriale cu privire la diferitele modalități de atingere, vedere, auz și echilibru (vezi Caseta 26.2, p. 1142). Punctele inițiale de intrare în cortex sunt zonele corticale primare respective (vezi Fig. 26.4, p. 1143). Deteriorarea oricăreia dintre aceste zone primare va duce la reducerea sau pierderea capacității de a percepe acea modalitate particulară: simptomatologia „negativă”. Excitarea anormală a acestor zone poate duce la o percepție falsă (simptome „pozitive”), dintre care cea mai frecventă este aura vizuală migrenoasă (lumini intermitente sau teichopsiae).

Leziunile corticale sunt mai susceptibile de a provoca o pierdere mixtă motorie și senzorială. Leziunile substanțiale ale cortexului parietal (ca și în cazul accidentelor vasculare cerebrale mari) pot provoca pierderi severe a propriocepției și pot chiar aboli conștientizarea conștientă a existenței membrului (membrelor) afectat(e). Pierderea care rezultă a funcției la nivelul membrului poate fi imposibil de distins de paralizie. Căile sunt

atât de strâns împachetate în talamus încât chiar și micile accidente vasculare cerebrale lacunare pot provoca pierderi hemisenzoriale contralaterale izolate.

Durerea neuropatică

Durerea neuropatică este un simptom neurologic pozitiv cauzat de disfuncția aparatului de percepție a durerii, spre deosebire de durerea nociceptivă, care este secundară proceselor patologice precum inflamația. Durerea neuropatică are trăsături distinctive și provoacă de obicei o senzație de arsură foarte neplăcută, persistentă. Există adesea o sensibilitate crescută la atingere, astfel încât periajul ușor al zonei afectate provoacă dureri deosebite (alodinie). Stimulii dureroși sunt resimțiți ca și cum ar apărea dintr-o zonă mai mare decât cea atinsă și pot apărea și izbucniri spontane de durere. Durerea poate fi provocată de alte modalități (alodinie) și este afectată considerabil de influențele emoționale. Cele mai frecvente cauze ale durerii neuropatice sunt neuropatiile diabetice, nevralgiile trigemenului și post-herpetice și traumatismele unui nerv periferic. Tratamentul acestor sindroame poate fi dificil. Medicamentele care modulează diferite părți ale sistemului nociceptiv, cum ar fi gabapentina, carbamazepina sau antidepresivele triciclice, pot ajuta. Tratamentul localizat (tratament topic sau blocuri nervoase) uneori reușește, dar poate crește deficitul senzorial și poate agrava situația. Stimularea electrică s-a dovedit ocazional de succes. Pentru mai multe informații, consultați capitolul 12.

Mișcări anormale

Tulburările de mișcare duc fie la o mișcare suplimentară, nedorită (tulburări hiperkinetice), fie la o mișcare prea mică (tulburări hipocinetice) (caseta 26.21). În ambele cazuri, leziunea se localizează adesea la ganglionii bazali, deși unele tremurături sunt legate de tulburările cerebeloase sau ale trunchiului cerebral. Tulburările funcționale ale mișcării sunt frecvente și pot imita toate sindroamele organice de mai jos. Cea mai importantă tulburare hipocinetică este boala Parkinson (p. 1194). Parkinsonismul este o descriere clinică a unei colecții de simptome, inclusiv tremor, bradikinezie și rigiditate. În timp ce istoria este întotdeauna importantă, observația este în mod clar vitală; o mare parte din abilitățile în diagnosticarea tulburărilor de mișcare constă în recunoașterea modelelor. Odată ce s-a stabilit dacă problema este hipo- sau hipercinetică, următoarea sarcină este de a clasifica mișcările în continuare, acceptând că deseori există o suprapunere. Filmarea mișcărilor (cu permisiunea pacientului), astfel încât să poată fi arătate unui expert în tulburări de mișcare, poate oferi un diagnostic rapid în cazuri de incertitudine.

Tremor

Tremorul este cauzat de contracțiile musculare alternante agonist/antagonist și produce o oscilație ritmică a părții corpului afectate. În evaluarea tremorului, poziția, partea corpului afectată, frecvența și

26.21 Tulburări de mișcare

26.22 Cauzele și caracteristicile tremorului

ar trebui luată în considerare amplitudinea, deoarece acestea oferă indicii de diagnostic (caseta 26.22).

Alte sindroame hipercinetice

Mișcările involuntare non-ritmice includ coreea, atetoza, balismul, distonia, mioclonia și ticurile. Ele sunt clasificate după aspectul clinic, iar coexistența și suprapunerea sunt frecvente, cum ar fi în coreoatetoză.

• Coreea: mișcări sacadate, scurte, involuntare, fără scop, care apar ca mișcări agitate care afectează diferite zone; ele sugerează o boală în nucleul caudat (ca în boala Huntington, p. 1198) și sunt o complicație frecventă a

tratament prelungit cu levodopa pentru boala Parkinson. Alte cauze sunt prezentate în Caseta 26.23.

Atetoză: mișcare mai lentă, contorsionată a membrelor, adesea combinată cu coree și având cauze similare.

Balism: o formă mai dramatică de coree, care provoacă mișcări adesea violente de aruncare a unui membru (monobalism) sau a unei părți a corpului (hemibalism). Leziunea se localizează la nucleul subtalamic contralateral și cea mai frecventă cauză este accidentul vascular cerebral.

Distonie: contracție musculară involuntară susținută care provoacă posturi sau mișcări anormale. S-ar putea

Ereditar

boala Huntington (HD) și sindroame asemănătoare HD

boala lui Wilson

Neuroacantocitoza

Leziuni la naștere cerebrală (inclusiv kernicterus)

Traumatism cerebral

Droguri

Levodopa

Antipsihotice

Metabolic

Tulburări care afectează echilibrul tiroidian, paratiroidian, glucozei, sodiului, calciului și magneziului

Autoimună

Post-streptococic (corea lui Sydenham)

Sindromul anticorpilor antifosfolipidici

Leziuni structurale ale ganglionilor bazali (de obicei caudați)

Vascular • Tumora cerebrală

Demielinizarea

să fie generalizată (de obicei în sindroamele genetice cu debut în copilărie) sau, mai frecvent, focală/segmentară (cum ar fi în torticolis, când capul este răsucit în mod repetat într-o parte). Unele distonii apar doar cu sarcini specifice, cum ar fi crampele scriitorului sau alte „crampe" profesionale. Tremorul distonic este asociat, și este asimetric și de mare amplitudine.

Mioclonie: smuciri scurte, izolate, aleatorii ale grupelor musculare. Acest lucru este fiziologic la debutul somnului (smucituri hipnice). În mod similar, o smucitură mioclonică este o componentă a răspunsului normal de tresărire, care poate fi exagerat în unele tulburări rare (în mare parte genetice). Mioclonia poate apărea în tulburări ale cortexului cerebral, cum ar fi unele forme de epilepsie. Alternativ, mioclonia poate apărea din structuri subcorticale sau, mai rar, din segmente ale măduvei spinării.

Ticuri: mișcări repetitive stereotipe, cum ar fi clipirea, clipirea, scuturarea capului sau ridicarea din umeri. Spre deosebire de diskinezie, pacientul poate fi capabil să le suprime, deși doar pentru o perioadă scurtă de timp. Ticurile izolate sunt frecvente în copilărie și de obicei dispar. Sindromul Tourette este definit de prezența multiplelor ticuri motorii și vocale care pot evolua în timp; este frecvent asociată cu boli psihiatrice, inclusiv compulsii obsesive, depresie, autovătămare sau tulburare de deficit de atenție. Ticurile pot apărea și în bolile Huntington și Wilson sau după infecția cu streptococ.

Percepție anormală

Lobii parietali sunt implicați în procesarea și integrarea superioară a informațiilor senzoriale primare. Acest lucru are loc în zonele denumite cortex de „asociere”, leziunile cărora dă naștere la neatenție senzorială (inclusiv vizuală), tulburări de percepție spațială și perturbare a comportamentului orientat spațial, ducând la apraxie. Apraxia este incapacitatea de a efectua o activitate complexă, organizată în prezența unei funcții motorii de bază normale, senzoriale și cerebeloase (după slăbiciune, amorțeală și ataxie au fost excluse ca cauze). Exemple de activități motorii complexe includ îmbrăcarea, folosirea tacâmurilor și orientarea geografică. Alte anomalii care pot rezulta din deteriorarea cortexului de asociere implică dificultăți de citire (dislexie) sau de scris (disgrafie) sau incapacitatea de a recunoaște obiectele familiare (agnozie). Rezultatele lezării anumitor lobi ai creierului sunt prezentate în Caseta 26.2 (p. 1142).

Echilibrul alterat și vertij

Echilibrul este un proces dinamic complicat care necesită modificarea continuă atât a mușchilor axiali, cât și a membrelor, pentru a compensa efectele gravitației și modificări ale poziției și încărcăturii corpului (și, prin urmare, centrului de greutate) pentru a preveni căderea unei persoane. Acest lucru necesită intrare dintr-o varietate de modalități senzoriale (vizuale, vestibulare și proprioceptive), procesare de către cerebel și trunchiul cerebral și ieșire printr-un număr de căi descendente (de exemplu, tractul vestibulospinal, rubrospinal și reticulospinal).

Prin urmare, tulburările de echilibru pot apărea din orice parte a acestui proces. Intrarea dezordonată (pierderea vederii, tulburări vestibulare sau lipsa simțului poziției articulațiilor), procesarea (leziunea nucleilor vestibulari sau cerebelului) sau funcția motrică (leziuni ale măduvei spinării, slăbiciune a picioarelor de orice cauză) pot afecta echilibrul. Pacientul se poate plânge de diferite simptome, în funcție de localizarea leziunii. De exemplu, pierderea simțului poziției articulațiilor sau a funcției cerebeloase poate duce la o senzație de instabilitate, în timp ce deteriorarea nucleilor vestibulari sau a labirintului poate duce la o iluzie de mișcare, cum ar fi vertijul (vezi mai jos). O istorie atentă este vitală. Deoarece vederea poate compensa adesea lipsa simțului poziției articulațiilor, pacienții cu neuropatii periferice sau pierderea coloanei dorsale își vor găsi adesea problema mai vizibilă în întuneric.

Examinarea unor astfel de pacienţi poate da semne fizice care depind din nou de locul leziunii. Anomaliile senzoriale se pot manifesta ca acuităţi vizuale sau câmpuri vizuale alterate, posibil cu anomalii la fundoscopie, mișcări ale ochilor alterate (inclusiv nistagmus, p. 1171), afectare a funcției vestibulare (p. 1186) sau lipsa simțului poziției articulației. Perturbarea funcției cerebeloase poate fi manifestată ca nistagmus, disartrie sau ataxie sau dificultăţi de mers (instabilitate sau incapacitate de a efectua mers în tandem, p. 1168). Slăbiciunea picioarelor, dacă este prezentă, va fi detectabilă la examinarea membrelor.

Vertij

Vertijul este definit ca o percepție anormală a mișcării mediului sau a sinelui și apare din cauza informațiilor vizuale, proprioceptive și vestibulare contradictorii despre poziția unei persoane în spațiu. Vertijul apare de obicei din dezechilibrul intrării vestibulare și este în experiența majorității oamenilor, deoarece aceasta este „amețeala" care apare după ce cineva s-a învârtit viguros și apoi se oprește. Labirintic bilateral

disfuncția cauzează adesea o oarecare instabilitate. Vertijul labirintic durează de obicei zile la un moment dat, deși poate să reapară, în timp ce vertijul care decurge din tulburările centrale (trucului cerebral) este adesea persistent și însoțit de alte semne ale trunchiului cerebral. Vertijul pozițional paroxistic benign (p. 1186) durează câteva secunde la mișcarea capului. Un istoric atent va dezvălui cauza probabilă la majoritatea pacienților.

Mers anormal

Multe tulburări neurologice pot afecta mersul. Observarea pacienților în timp ce intră în cabinetul de consultații poate fi foarte informativă, deși examinarea formală este, de asemenea, importantă. Tulburările neurogenice ale mersului trebuie să fie diferențiate de cele datorate anomaliilor scheletice, caracterizate de obicei prin durere care produce un mers antalgic sau șchiopătând. Alterarea mersului incompatibilă cu orice deficit anatomic sau fiziologic se poate datora unor tulburări funcționale.

Mers piramidal

Leziunile neuronului motor superior determină extinderea caracteristică a piciorului afectat. Tendința rezultată a degetelor de la picioare de a lovi solul la mers necesită ca piciorul să se balanseze spre exterior la șold (circumductie). Cu toate acestea, un pantof de pe partea afectată uzat la degetele de la picioare poate oferi dovezi ale acestui tip de mers. În hemiplegie, asimetria dintre părțile afectate și cele normale este evidentă la mers, dar în parapareză ambele membre inferioare se balansează lent de la șolduri în extensie și sunt târâte rigid peste pământ - descris ca „mers în noroi".

Scaderea piciorului

În mers normal, călcâiul este prima parte a piciorului care lovește solul. O leziune a neuronului motor inferior care afectează piciorul va cauza slăbiciune a flexiei dorsale a

gleznei, rezultând o coborâre mai puțin controlată a piciorului, ceea ce face un zgomot de plesnit atunci când lovește solul. În cazurile severe, piciorul va trebui să fie ridicat mai sus la genunchi pentru a lăsa loc piciorului dors-flexat inadecvat să se balanseze, rezultând un mers cu pași mari.

Mers miopatic

În timpul mersului, transferul alternativ al greutății corpului prin fiecare picior necesită abducție adecvată a șoldului. În slăbiciunea musculară proximală, cauzată de obicei de afecțiunile musculare, șoldurile nu sunt fixate corespunzător de acești mușchi, iar mișcările trunchiului sunt exagerate, producând un mers rostogolit sau clătinat.

Mers ataxic

Un mers ataxic poate rezulta din leziuni la nivelul cerebelului, aparatului vestibular sau nervilor periferici. Pacienții cu leziuni ale porțiunii centrale a cerebelului (vermisul) merg cu un mers larg caracteristic „ca beți” (funcția cerebeloasă este deosebit de sensibilă la alcool). Pacienții cu tulburări vestibulare acute merg în mod similar, dar vertijul însoțitor este caracteristic. Incapacitatea de a merge de la călcâi până la deget poate fi singurul semn al disfuncției cerebeloase mai puțin severe.

Defectele propioceptive pot provoca, de asemenea, un mers ataxic. Deteriorarea sensului poziției articulațiilor face mersul nesigur, mai ales în condiții de lumină slabă. Picioarele tind să fie așezate pe sol cu un accent mai mare, probabil pentru a îmbunătăți inputul proprioceptiv, rezultând un mers „ștampilat”.

Mers apraxic

Într-un mers apraxic, puterea, funcția cerebeloasă și propriocepția sunt normale la examinarea picioarelor. Pacientul poate fi capabil să desfășoare sarcini motorii complexe (de exemplu, mișcarea cu bicicleta) în decubit și totuși nu poate formula actul motor al mersului. În această disfuncție cerebrală superioară, picioarele apar lipite de podea și pacientul nu poate merge. Apraxia mersului este un semn de boală difuză a emisferei bilaterale (cum ar fi hidrocefalie cu presiune normală) sau boală difuză a lobului frontal.

Marche a petits pas

Acest mers se caracterizează prin pași mici, lenți și instabilitate marcată. Diferă de festivitatea găsită în boala Parkinson (vezi mai jos) prin faptul că îi lipsește ritmul crescător și înghețul. Cauza obișnuită este boala cerebrovasculară a vaselor mici și există semne bilaterale care însoțesc neuronul motor superior.

Mers extrapiramidal

Rigiditatea și bradikinezia disfuncției ganglionilor bazali (p. 1194) duc la o postură înclinată și dificultăți caracteristice de mers, cu probleme la inițierea mersului și controlul ritmului de mers. Pacienții pot rămâne blocați în timp ce încearcă să înceapă să meargă sau când trec

prin uși („îngheț”). Centrul de greutate va fi deplasat înainte pentru a ajuta propulsia, care, cu un control axial slab, poate duce la un ritm accelerat de amestecare și la dificultăți de oprire. Acest lucru produce mersul festinant: pași inițiali de bâlbâială care cresc rapid în frecvență în timp ce scad în lungime.

Vorbire și limbaj anormale

Tulburările de vorbire pot fi izolate până la perturbarea sunetului (disartrie) sau pot implica tulburări de limbaj (disfazie). Disfonia (reducerea sunetului/volumului) se datorează de obicei perturbării mecanice a laringelui, în timp ce disartria este de obicei de origine neurologică. Disfazia este întotdeauna neurologică și se localizează în emisfera cerebrală dominantă (de obicei stânga, indiferent de mâna). Combinațiile de probleme de vorbire și de înghițire sunt explicate mai jos (p. 1173).

Disfonie

Disfonia descrie vorbirea răgușită sau șoaptă. Cea mai frecventă cauză este laringita, dar disfonia poate rezulta și dintr-o leziune a nervului al 10-lea cranian sau o boală a corzilor vocale, inclusiv distonia laringiană. Parkinsonismul poate provoca hipofonie cu o reducere marcată a volumului vorbirii, adesea în asociere cu disartrie, făcând vorbirea dificil de înțeles.

Disartrie

Disartria se caracterizează prin vorbire slab articulată sau neclară și poate apărea în asociere cu leziuni ale cerebelului, trunchiului cerebral și nervilor cranieni inferiori, precum și în miastenie sau boli miopatice. Funcția limbajului nu este afectată. Calitatea discursului tinde să difere în funcție de cauză, dar poate fi foarte

dificil de distins clinic diferitele tipuri (Cas

26.24). Disartria este discutată în continuare în secțiunea despre simptomele bulbare (p. 1173).

Disfazie

Disfazia (sau afazia) este o tulburare a conținutului limbajului vorbirii. Poate apărea cu leziuni pe o zonă largă a emisferei dominante (Fig. 26.20). Disfazia poate fi clasificată în funcție de faptul că vorbirea este fluentă sau nefluentă. Afaziile fluente, numite și afazii receptive, sunt deficiențe legate în principal de introducerea sau recepția limbajului, cu dificultăți fie în înțelegerea auditivă verbală, fie în repetarea cuvintelor, frazelor sau propozițiilor rostite de alții. Vorbirea este ușoară și fluentă, dar există dificultăți legate și de

emiterea limbajului, cum ar fi parafazia (fie înlocuirea unor non-cuvinte care sună similar, fie cuvinte incorecte) și neologisme.

sulcus central

Fig. 26.20 Clasificarea problemelor corticale de vorbire.

(1) Afazie Wernicke: disfazie fluentă cu înțelegere slabă și repetare slabă. (2) Afazie de conducere: afazie fluentă, cu o bună înțelegere și o repetiție slabă. (3) Afazia lui Broca: afazie nefluentă, cu bună înțelegere și repetare slabă. (4) Afazie senzorială transcorticală: afazie fluentă cu înțelegere slabă și repetare bună.

(5) Afazie motorie transcorticală: afazie nefluentă, cu o bună înțelegere și o bună repetiție. Leziunile mari care afectează toate regiunile 1-5 cauzează afazie globală.

(cuvinte inexistente). Exemplele includ afazia Wernicke (care se localizează la lobul temporal posterior superior), afazia senzorială transcorticală, afazia de conducere și afazia anomică.

Afaziile nefluente, numite și afaziile expresive, sunt dificultăți de articulare, dar în majoritatea cazurilor există o înțelegere verbală auditivă relativ bună. Exemplele includ afazia lui Broca (asociată cu patologii în regiunea frontală inferioară), afazia motorie transcorticală și afazia globală.

Afaziile „pure” sunt deficiențe selective în citire, scriere sau recunoașterea cuvintelor. Aceste tulburări pot fi destul de selective. De exemplu, o persoană este capabilă să citească, dar nu să scrie, sau este capabilă să scrie, dar nu să citească. Exemplele includ alexia pură, agrafia și surditatea pură a cuvintelor.

Disfazia (un simptom focal) este adesea interpretată greșit ca confuzie (care este non-focală). Disfazia poate fi auzită/scris greșit ca disfagie și, din acest motiv, unii preferă să folosească „afazia” pentru a evita confuzia.

Tulburări de miros

Pierderea olfactivă simptomatică se datorează aproape întotdeauna unor cauze locale (obstrucția nazală), urmează leziuni la cap sau este idiopatică. Hiposmia poate apărea precoce în boala Parkinson. Leziunile lobului frontal sunt o cauză rară. Simptomele olfactive pozitive pot apărea din boala Alzheimer sau epilepsie.

Tulburări vizuale și anomalii oculare

Tulburările vederii pot fi cauzate de o boală oculară primară sau de tulburări ale conexiunilor centrale și ale cortexului vizual. Simptomele vizuale sunt de obicei negative

(pierderea vederii), dar uneori sunt pozitive, cel mai frecvent în migrenă. Mișcările ochilor pot fi perturbate, dând naștere la vedere dublă (diplopie) sau vedere încețoșată.

Pierderea vizuală

Pierderea vederii poate apărea ca urmare a leziunilor în orice zonă dintre retină și cortexul vizual. Modele de

pierderea câmpului vizual se explică prin anatomia căilor vizuale (vezi Fig. 26.7, p. 1145). Manifestările clinice asociate sunt descrise în Caseta 26.25. Simptomele vizuale care afectează un singur ochi pot fi cauzate de leziuni anterioare chiasmei optice.

Pierderea tranzitorie a vederii este destul de comună și pierderea vizuală care apare brusc, care durează mai puțin de 15 minute este probabil să aibă o origine vasculară. Poate fi dificil de știut dacă pierderea vizuală a fost monoculară (circulația carotidiană) sau binoculară (circulația vertebrobazilară) și poate ajuta să întrebi dacă pacientul a încercat să închidă fiecare ochi pe rând pentru a vedea dacă simptomul a afectat un ochi sau ambii. Testarea câmpului vizual este o parte importantă a examinării, fie la pat, fie formal cu perimetrie. Defectele câmpului devin mai simetrice (congruente), cu cât leziunea se apropie de cortexul vizual.

Simptomele vizuale migrenoase sunt foarte frecvente și, atunci când sunt asociate cu dureri de cap tipice și alte caracteristici migrenoase, rareori reprezintă o provocare de diagnostic. Cu toate acestea, ele pot apărea izolat, făcând dificilă distincția de AIT, dar AIT provoacă de obicei simptome negative (orbire tranzitorie), în timp ce migrena provoacă fenomene pozitive (vezi mai jos). AIT-urile durează adesea un timp mai scurt (câteva minute), comparativ cu durata de 10-60 de minute a aurei migrenoase, și vor avea un debut și un sfârșit brusc, spre deosebire de evoluția treptată a aurei migrenoase.

Fenomene vizuale pozitive

Cea mai frecventă cauză este migrena; pacienții pot descrie linii argintii în zig-zag (spectre de fortificare) sau lumini colorate intermitente (teicopsie), de obicei precedând durerea de cap. Simplele fulgerări de lumină (fosfene) pot indica afectarea retinei (de exemplu, detașarea) sau a cortexului vizual primar. Halucinațiile vizuale formate pot fi cauzate de medicamente sau pot fi cauzate de epilepsie sau „fenomene de eliberare” într-un câmp vizual orb (sindromul Charles Bonnet).

Vedere dublă

Vederea dublă subtilă (diplopie) poate fi raportată ca vedere încețoșată, mai degrabă decât vederea dublă și, cel mai frecvent, apare din nealinierea ochilor. Diplopia monoculară este rară și indică o boală oculară, în timp ce diplopia binoculară sugerează o cauză neurologică probabilă. Închiderea fiecărui ochi la rândul său va anula diplopia binoculară. Odată ce este confirmată prezența diplopiei binoculare, trebuie stabilit dacă diplopia este maximă în orice

direcție particulară a privirii, dacă imaginile sunt separate orizontal sau vertical și dacă există simptome sau semne asociate, cum ar fi ptoza sau tulburarea pupilară.

Diplopia binoculară apare atunci când mișcarea ochilor este afectată, astfel încât imaginea nu este proiectată în aceleași puncte de pe cele două retine. Poate rezulta din tulburări centrale sau din tulburări ale nervilor motori oculari, mușchilor sau joncțiunii neuromusculare (vezi Fig. 26.8, p. 1146). Modelul vederii duble, împreună cu orice caracteristică asociată, permite de obicei deducerea nervilor/mușchilor afectați, în timp ce modul de debut și alte caracteristici (de exemplu oboseala în miastenie) oferă indicii suplimentare despre cauză.

Cauzele paraliziei nervului motor ocular sunt enumerate în Caseta 26.26.

Nistagmus

Nistagmusul descrie o mișcare repetitivă dus-întors a ochilor. De obicei, deplasările lente sunt mișcarea anormală primară, fiecare urmată de faze rapide (corective). Nistagmusul apare deoarece sistemele de control ale ochilor sunt defecte, determinându-i să se deplaseze de la țintă; corecțiile devin apoi necesare pentru a readuce fixarea obiectului de interes, provocând nistagmus. Direcția fazei rapide este de obicei desemnată drept direcția nistagmusului, deoarece este mai ușor de văzut. Nistagmusul poate fi orizontal, vertical sau torsional și de obicei implică ambii ochi sincron. Poate fi un fenomen fiziologic ca răspuns la stimularea vestibulară susținută sau mișcarea lumii vizuale (nistagmus optokinetic). Există multe cauze ale nistagmusului patologic, cele mai frecvente locuri de leziuni fiind sistemul vestibular, trunchiul cerebral și cerebelul.

În leziunile vestibulare, lezarea unuia dintre canalele orizontale sau a conexiunilor sale va permite producției tonice din partea sănătoasă, contralaterală, să facă ochii în derivă spre partea laterală a leziunii. Acest lucru determină mișcări rapide compensatorii recurente în depărtare de partea laterală a leziunii, care se manifestă ca nistagmus orizontal unidirecțional. Componentele verticale și de torsiune pot fi văzute cu deteriorarea altor părți ale aparatului vestibular. Nistagmusul leziunilor labirintice periferice este însoțit de vertij și, de obicei, de greață, vărsături și instabilitate, dar pe măsură ce SNC se obișnuiește, nistagmusul dispare (oboseală) destul de repede. Nistagmusul vestibular central este mai persistent.

Trunchiul cerebral și cerebelul sunt implicate în menținerea pozițiilor excentrice ale privirii. Prin urmare, leziunile vor permite ochilor să se deplaseze înapoi spre poziția primară, producând nistagmus cu bătăi componente rapide în direcția privirii (nistagmus evocat de privire). Acesta este cel mai frecvent tip de nistagmus „central”; este cel mai frecvent bidirecțională și nu este însoțită de obicei de vertij. Alte semne de disfuncție a trunchiului

cerebral pot fi evidente. Boala trunchiului cerebral poate provoca, de asemenea, nistagmus vertical.

Leziunile cerebeloase unilaterale pot avea ca rezultat nistagmus evocat de privire atunci când se privește în direcția leziunii, unde fazele rapide sunt îndreptate spre partea laterală a leziunii. Leziunile emisferei cerebeloase cauzează, de asemenea, „dismetrie oculară”, o depășire a mișcărilor oculare rapide direcționate către țintă (sacade) asemănătoare cu „îndreptarea trecutului” la nivelul membrelor.

Nistagmusul apare, de asemenea, ca o consecință a toxicității medicamentului și a deficienței nutriționale (de exemplu, tiamină). Severitatea este variabilă și poate duce sau nu la degradarea vizuală, deși poate fi asociată cu o senzație de mișcare a lumii vizuale (oscilopsie). Nistagmusul poate apărea ca un fenomen congenital, caz în care ambele faze sunt egale și „pendulare”, mai degrabă decât să aibă componente alternative rapide și lente.

Ptoza

Diverse tulburări pot provoca căderea pleoapelor (ptoză) și acestea sunt enumerate în Caseta 26.27.

26

26.27 Cauze frecvente de ptoză

26.28 Tulburări pupilare

Răspunsuri pupilare anormale

Răspunsurile pupilare anormale pot apărea din leziuni în mai multe puncte dintre retină și trunchiul cerebral. Leziunile nervului oculomotor, ale ganglionului ciliar și ale sistemului simpatic produc tulburări ipsilaterale caracteristice ale funcției pupilare. Defectele „aferente” rezultă din deteriorarea unui nerv optic, afectând răspunsul direct al pupilei la lumină, deși lăsând intact răspunsul consensual de la stimularea ochiului normal. Deteriorarea structurală a irisului în sine poate duce, de asemenea, la anomalii pupilare. Cauzele sunt prezentate în Caseta 26.28. Un exemplu este prezentat în Figura 26.21.

Fig. 26.21 Sindromul Horner drept datorat metastazelor paravertebrale la T1. Există ptoză parțială ipsilaterală și o pupila mică.

Fig. 26.22 Mecanismul edemului discului optic (edem papil). [A] Normal. [B] Edem de disc (de exemplu, din cauza unei tumori cerebrale). [C] Fotografia fundului de ochi a ochiului stâng care arată edem de disc optic cu o mică hemoragie pe partea nazală a discului.

Creșterea presiunii intracraniene (edem papilar)

Leziune de masă cerebrală (tumoare, abcese)

Hidrocefalie obstructivă

Hipertensiune intracraniană idiopatică

Obstrucția drenajului venos ocular

Ocluzia venei centrale a retinei

Tromboza sinusului cavernos

Tulburări sistemice care afectează vasele retiniene

Hipertensiune arterială

Vasculita

Hipercapnie

Leziuni ale nervului optic

Demielinizare (nevrita optică/papilită)

Neuropatia optică ereditară a lui Leber

Neuropatie optică ischemică anterioară

Toxine (de exemplu metanol)

Infiltrarea discului optic

Sarcoidoza

Gliom

Limfom

Edem papilar

Există mai multe cauze de umflare a discului optic, dar termenul de „edem papilar” este rezervat pentru umflarea secundară presiunii intracraniene crescute, atunci când fluxul axoplasmatic obstrucționat din celulele ganglionare retiniene are ca rezultat umflarea fibrelor nervoase, care la rândul lor provoacă congestie capilară și venoasă, producând edem papil. Cel mai precoce semn este încetarea pulsației venoase observată la disc, progresia determinând marginile discului să devină roșii (hiperemică). Marginile discului devin neclare și pot apărea hemoragii la nivelul retinei (Fig. 26.22). Lipsa edemului papilar nu exclude niciodată creșterea presiunii intracraniene. Alte cauze de umflare a discului optic sunt enumerate în Caseta 26.29. Unele variații normale ale aspectului discului (de exemplu, drusele nervului optic) pot imita umflarea discului.

Atrofie optică

Pierderea fibrelor nervoase face ca discul optic să pară palid, pe măsură ce coroida devine vizibilă (Fig. 26.23). Un disc palid (atrofie optică) urmează afectarea nervului optic, iar cauzele includ nevrita optică anterioară sau leziuni ischemice, edem papilar de lungă durată, compresia nervului optic,

traumatisme și stări degenerative (ex. ataxia lui Friedreich, p. 1199).

Tulburări de auz

Fiecare organ cohlear are reprezentare corticală bilaterală, astfel încât pierderea auzului unilaterală este rezultatul leziunilor organelor periferice. Disfuncția auditivă bilaterală este obișnuită și se datorează cel mai frecvent degenerescenței legate de vârstă sau deteriorării

zgomotului, deși infecția și medicamentele (în special diureticele și antibioticele aminoglicozide) pot fi o cauză principală. Surditatea proeminentă poate sugera o tulburare mitocondrială (vezi Caseta 26.109, p. 1229).

Simptome bulbare - disfagie și disartrie

Deglutiția este o activitate complexă care implică acțiunea coordonată a buzelor, limbii, palatului moale, faringelui și laringelui, care sunt inervați de nervii cranieni 7, 9, 10, 11 și 12. Cauzele structurale ale disfagiei sunt luate în considerare la pagina 851. Mecanismele neurologice sunt vulnerabile la leziuni în diferite puncte, care de obicei sunt însoțite de ampagie. disartrie. Tempo este din nou crucial: debutul acut al disfagiei poate apărea ca urmare a unui accident vascular cerebral sau a unei neuropatii în dezvoltare rapidă,

precum sindromul Guillain-Barre sau difteria. Slăbiciune musculară oboseală intermitentă (inclusiv disfagie) ar sugera miastenia gravis. Disfagia care se dezvoltă pe parcursul săptămânilor sau lunilor poate fi observată în boala neuronului motor, polimiozită, meningita bazală și boala inflamatorie a trunchiului cerebral. Disfagia care se dezvoltă mai lentă sugerează o miopatie sau, eventual, o tumoare a trunchiului cerebral sau la baza craniului.

Patologiile care afectează nervii cranieni inferiori (9, 10, 11 și 12) se manifestă frecvent bilateral, producând disfagie și disartrie. Termenul „paralizie bulbară” este folosit pentru a descrie leziunile neuronului motor inferior, fie în interiorul medularei, fie în afara trunchiului cerebral. Limba este irosită și fasciculează, iar mișcarea palatină este redusă.

Inervația neuronului motor superior la deglutiție este bilaterală, astfel încât disfagia persistentă este neobișnuită cu o leziune motorie superioară unilaterală (excepția fiind în stadiile acute, de exemplu, a unui accident vascular cerebral emisferic). Leziunile larg răspândite deasupra medularei vor cauza paralizia bulbară a neuronului motor superior, cunoscută sub numele de „paralizie pseudobulbară”. Aici limba este mică și contractată și se mișcă încet; smucitura maxilarului este vioi. Cauzele paraliziilor bulbare și pseudobulbare sunt prezentate în Caseta 26.30.

Vezica urinară, intestinul și tulburările sexuale

În timp ce tulburările izolate ale vezicii urinare, ale intestinului și ale funcției sexuale sunt rareori singurele caracteristici prezente ale bolii neurologice, ele sunt complicații comune ale multor tulburări cronice, cum ar fi scleroza multiplă, accidentul vascular cerebral și demența și sunt frecvent întâlnite după leziuni la cap. Anomaliile acestor funcții reduc considerabil calitatea vieții pacienților. Incontinența și gestionarea acesteia sunt discutate în altă parte (p. 472, 918 și 175).

Disfuncția vezicii urinare

Anatomia și fiziologia implicate în controlul funcțiilor vezicii urinare sunt discutate la pagina 466, dar merită subliniat rolul centrului micțional pontin, care este el însuși sub control mai mare prin intrările din cortexul prefrontal, creierul mediu și hipotalamus.

În absența controlului conștient (de exemplu, în comă sau demență), distensia vezicii urinare până la aproape capacitatea evocă contracția detrusorului reflex (analog reflexului de întindere musculară), iar modificările reciproce ale activării simpatice și relaxării sfincterului distal au ca rezultat o golire coordonată a vezicii urinare.

Deteriorarea căilor motoneuronilor inferioare (nervii pelvini și pudendali) produce o vezică și un sfincter flasc cu incontinență de debordare, adesea însoțită de pierderea senzației pudendale. O astfel de afectare se poate datora bolii conusului medular sau a rădăcinilor nervoase sacrale, fie în interiorul durei (ca în meningita inflamatorie sau carcinomatoasă), fie pe măsură ce trec prin sacrum (traumatism sau malignitate), fie din cauza leziunii nervilor în sine din pelvis (infecție, hematom, traumatism sau malignitate).

Deteriorarea pontului sau a măduvei spinării are ca rezultat un model de „neuron motor superior" de disfuncție a vezicii urinare din cauza supraactivității necontrolate a aportului parasimpatic. Vezica urinară este mică și foarte sensibilă la întindere. Acest lucru duce la frecvență, urgență și incontinență de urgență. Pierderea controlului coordonator al centrului micțional pontin va avea ca rezultat și fenomenul de disinergie detrusor-sfincterian, în care contracția detrusorului și relaxarea sfincterului nu sunt coordonate; vezica spastică va încerca adesea să se golească împotriva unui sfincter închis. Acest lucru se manifestă atât prin urgență, cât și prin incapacitatea de a urina, ceea ce este supărător și dureros. Golirea incompletă a vezicii urinare care rezultă predispune la infecția urinară, iar presiunea ridicată prelungită a vezicii urinare poate duce la insuficiență renală; ecografia vezicii urinare post-micţionare poate confirma golirea incompletă a vezicii urinare. Leziunile mai severe ale măduvei spinării, precum compresia sau traumatismele măduvei spinării, pot avea ca rezultat retenția urinară nedureroasă, deoarece senzația vezicii urinare, purtată în mod normal în tracturile spinotalamice laterale, va fi întreruptă.

Leziunile lobilor frontali dă naștere la pierderea conștientizării plenitudinei vezicii urinare și la incontinență consecutivă. Deficiența cognitivă coexistentă poate duce la micţiune inadecvată. Aceste caracteristici sunt observate de obicei în hidrocefalie, tumori frontale, demență și hematoame subdurale bifrontale.

Atunci când un pacient prezintă simptome ale vezicii urinare, este important să se încerce să se localizeze leziunea pe baza anamnezei și a examinării, amintindu-ne că majoritatea problemelor vezicii urinare nu sunt neurologice decât dacă există semne neurologice evidente. Caracteristicile clinice și managementul sunt rezumate în Caseta 26.31.

Disfuncție rectală

Rectul are un aport colinergic excitator din fluxul sacral parasimpatic și un aport simpatic inhibitor similar vezicii urinare. Continența depinde în mare măsură de contracția mușchilor scheletici a mușchilor puborectali și ai planșeului pelvin, furnizați de nervii pudendali, precum și de sfincterele anali interne și externe. Deteriorarea componentelor autonome provoacă de obicei constipație (un simptom precoce comun în boala Parkinson), dar neuropatia diabetică poate fi asociată cu diaree. Leziunile care afectează conul medular, rădăcinile somatice S2-4 și nervii pudendali pot provoca incontinență fecală.

Insuficiență erectilă și insuficiență ejaculatoare

Aceste funcții asociate sunt sub control autonom prin nervii pelvini (parasimpatici, S2-4) și nervii hipogastrici (simpatici, L1-2). Influențele descendente din creier sunt importante pentru erecție, dar poate apărea ca un fenomen reflex ca răspuns la stimularea genitală. Erecția este în mare parte parasimpatică și poate fi afectată de o serie de medicamente, inclusiv agenți anticolinergici, antihipertensivi și antidepresivi. Activitatea simpatică este importantă pentru ejaculare și poate fi inhibată de antagoniștii receptorilor a-adrenergici (a-blocante). Pentru mai multe informații despre insuficiența erectilă, vezi pagina 474.

Schimbarea personalității

Deși acest lucru se datorează adesea bolilor psihiatrice, afecțiunile neurologice care modifică funcția lobilor frontali pot provoca schimbări de personalitate și tulburări de dispoziție (vezi Caseta 26.2, p. 1142). Schimbarea personalității din cauza unei tulburări a lobului frontal poate apărea ca rezultat al leziunilor structurale din cauza accidentului vascular cerebral, traumatismelor, tumorii sau hidrocefaliei. Natura oricărei modificări poate ajuta la localizarea leziunii.

Pacienții cu leziuni frontale meziale devin din ce în ce mai retrași, nu răspund și muți (abulici), adesea în asociere cu incontinență urinară, apraxia mersului și o creștere a tonusului cunoscută sub numele de gegenhalten, în care pacientul variază rezistența la mişcare proporțional cu forța exercitată de examinator.

Pacienții cu leziuni ale cortexului prefrontal dorsolateral dezvoltă un sindrom disexecutiv, care implică dificultăți de vorbire, planificare motrică și organizare. Cei cu leziuni orbitofrontale ale lobilor frontali, în schimb, devin dezinhibați, manifestând grandiozitate sau comportament iresponsabil. Memoria este substanțial intactă, dar pot apărea semne de eliberare frontală, cum ar fi un reflex de apucare, un răspuns palmomental sau o mufă. Apropierea de bulbul olfactiv și tracturile olfactive înseamnă că tumorile lobului frontal inferior pot fi asociate cu anosmie.

Perturbarea zonelor corticale responsabile de vorbire sau memorie poate duce la modificări care pot fi interpretate ca modificări ale personalității.

Tulburări de somn

Tulburările de somn sunt frecvente și nu se datorează de obicei bolilor neurologice. Pacienții se pot plânge de insomnie (dificultăți de somn), somnolență excesivă în timpul zilei, comportament perturbat în timpul somnului de noapte, parasomnie (mersul în somn și vorbirea, sau terori nocturne) sau experiențe subiective tulburătoare în timpul somnului și/sau debutul acestuia (coșmaruri, halucinații hipnagogice, paralizie în somn). O anamneză atentă (de la partenerul de pat, precum și de la pacient) permite de obicei identificarea cauzelor specifice ale tulburărilor de somn și acestea sunt discutate mai detaliat la pagina 1187.

Tulburări psihice

Tulburările psihice sunt descrise în Capitolul 10, dar pot cauza sau rezulta din probleme neurologice. Este nevoie de grijă în identificarea lor, deoarece managementul eficient va ajuta boala neurologică de bază.

SIMPTOME FUNCȚIONALE

Mulți pacienți care prezintă simptome neurologice nu au o boală neurologică definită și sunt cel mai bine descriși ca având simptome funcționale (p. 236). Unele

1

26.32 Caracteristici clinice care sugerează o tulburare funcțională

• Provocare situațională

• Tulburări psihologice asociate Anxietate Depresie

• Lipsa de coerență anatomică la simptomele neurologice

• Descrieri floride sau bizare ale simptomelor individuale

• Istoricul altor simptome inexplicabile din punct de vedere medical

• Semnul lui Hoover (pag. 1163)

• Istoric predispozitiv de neglijare sau abuz în copilărie

dintre acestea sunt tulburări psihogene (sau de conversie). Astfel de pacienți au adesea simptome inexplicabile care afectează mai multe sisteme și o listă lungă de consultații și teste negative de la alte specialități medicale atunci când se prezintă. Luarea în considerare a posibilității unei origini funcționale poate salva pacientul în continuare investigații inutile, invazive și incomode și anxietate.

Slăbiciunea și simptomele senzoriale predomină printre simptomele funcționale, dar pot apărea dureri sau pierderea conștienței. Simptomele asociate, cum ar fi oboseala, letargia, concentrarea slabă, tulburările intestinale (sindromul intestinului iritabil) și plângerile ginecologice sunt frecvente. O origine funcțională a problemelor neurologice ar trebui să fie întotdeauna luată în considerare, deoarece poate permite un diagnostic mai rapid și poate evita investigațiile inutil de dureroase sau periculoase. Unele caracteristici clinice pot sugera o origine funcțională a simptomelor (caseta 26.32). Este datoria clinicianului să scoată contextul simptomelor pacientului într-un mod sensibil și fără judecăți. Indiferent de boală, este important să recunoaștem că starea de spirit și tulburările de somn vor exacerba simptomele neurologice, crescând astfel dizabilitatea rezultată din tulburările neurologice. Cei mai buni practicieni au abilitatea de a purta pacientul cu ei atunci când descriu tiparele de comportament care contribuie la simptome.

Evaluarea pentru a detecta o tulburare de dispoziție subiacentă sau exacerbată este vitală la toți pacienții, asigurându-se că depresia și anxietatea sunt gestionate pentru a minimiza efectele lor secundare asupra simptomelor neurologice.

SINDROME DE CEFALEE

Durerile de cap pot fi clasificate ca primare sau secundare, în funcție de cauza subiacentă (vezi Caseta 26.10, p. 1156). Cefaleea secundară poate fi cauzată de afecțiuni structurale, infecțioase, inflamatorii sau vasculare, care sunt discutate mai târziu în acest capitol. Sindroamele primare de cefalee sunt descrise aici.

Cefalee de tip tensional

Acesta este cel mai frecvent tip de durere de cap și este experimentat într-o anumită măsură de majoritatea populației.

Fiziopatologia

Cefaleea tensională este incomplet înțeleasă. Emoțiile și anxietatea sunt factori precipitanți obișnuiți și uneori există o boală depresivă asociată. Anxietatea legată de durerea de cap în sine poate duce la continuarea simptomelor, iar pacienții devin adesea convinși de o afecțiune de bază gravă. Spasmele musculare pot agrava acest lucru la unii pacienți.

Caracteristici clinice

Durerea de cefalee tensionată este de obicei caracterizată ca „surdă”, „strânsă” sau ca o „presiune”, și poate exista o senzație de bandă în jurul capului sau de presiune la vârf. Are un caracter constant și generalizat, dar deseori iradiază înainte din regiunea occipitală. Spre deosebire de migrenă, durerea poate rămâne neatenuată săptămâni sau luni fără întrerupere, deși severitatea poate varia și nu există vărsături sau fotofobie asociate. Activitățile sunt de obicei continuate pe tot parcursul, iar durerea poate fi mai puțin vizibilă atunci când pacientul este ocupat. Durerea este de obicei mai puțin severă în prima parte a zilei, devenind mai supărătoare pe măsură ce ziua trece. Sensibilitatea poate fi prezentă

peste bolta craniului sau în occiput, dar se distinge cu ușurință de durerile declanșate de nevralgia trigemenului și sensibilitatea rafinată a arteritei temporale. Analgezicele pot fi luate cu regularitate cronică, în ciuda efectului redus, și pot servi la perpetuarea simptomelor (vezi „Dureri de cap prin utilizarea excesivă a medicamentelor” de mai jos).

management

Cel mai mare beneficiu este oferit de o evaluare atentă, urmată de discuții despre factorii precipitanți probabili și de asigurarea că prognosticul este bun. Utilizarea excesivă a analgeziei, în special a celor care conțin codeină, poate menține și exacerba durerea de cap (durere de cap analgezică). Fizioterapia (cu relaxare musculară și management al stresului) poate ajuta, iar amitriptilina în doze mici poate oferi beneficii. Există dovezi că pacienții beneficiază de percepția că problema lor a fost luată în serios și riguros evaluată. Investigarea poate contribui la o astfel de reasigurare, mai ales dacă preocupările legate de o leziune de bază sunt puternice, dar pacienții ar trebui să înțeleagă scopul și rezultatul probabil al unei astfel de imagistice.

Migrenă

Migrena apare de obicei înainte de vârsta mijlocie; afectează aproximativ 20% dintre femei și 6% dintre bărbați la un moment dat în viață. Unii pacienți presupun că migrena este un termen care cuprinde orice durere de cap severă, dar are o prezentare caracteristică, discutată mai jos.

Fiziopatologia

Cauza migrenei este necunoscută, dar există tot mai multe dovezi că aura (vezi mai jos) se datorează disfuncției canalelor ionice care provoacă un front extins al depolarizării corticale (excitație) urmată de hiperpolarizare (depresia activității). Acest proces („depresia de răspândire a lui Leao”) se răspândește pe cortex cu o rată de aproximativ 3 mm/minut, corespunzătoare răspândirii simptomatice a aurei. Faza de cefalee este asociată cu vasodilatația vaselor extracraniene și poate fi transmisă prin activitatea hipotalamică. Activarea sistemului trigeminovascular este probabil importantă. O contribuție genetică este implicată de antecedentele familiale frecvent pozitive și de fenomene similare care apar în tulburări precum CADASIL (p. 1242). De asemenea, preponderența feminină și frecvența atacurilor de migrenă în anumite momente ale ciclului menstrual

sugerează influențe hormonale. Contracepția orală care conține estrogeni exacerbează uneori migrena și crește riscul mic de accident vascular cerebral la pacienții care suferă de migrenă cu aură. Medicii și pacienții supraestimează adesea rolul precipitanților dietetici, cum ar fi brânza, ciocolata sau vinul roșu. Atunci când factorii psihologici contribuie, atacul de migrenă apare adesea după o perioadă de stres, fiind mai probabil vineri seara la sfârşitul săptămânii de lucru sau la începutul unei vacanţe.

Caracteristici clinice

Unii pacienți raportează un prodrom de indispoziție, iritabilitate sau schimbare de comportament timp de câteva ore sau zile. Aproximativ 20% dintre pacienți experimentează o aură și se spune că au migrenă cu aură (cunoscută anterior ca migrenă clasică). Aura este cel mai adesea vizuală, constând din spectre de fortificare, care sunt linii sclipitoare, argintii în zig-zag, care mărșăluiesc prin câmpurile vizuale timp de până la 40 de minute, lăsând uneori o urmă de pierdere temporară a câmpului vizual (scotom). La unii există o aură senzorială de furnicături urmată de amorțeală, care se răspândește pe parcursul a 20-30 de minute, dintr-o parte a corpului în alta. Implicarea dominantă a emisferei poate provoca, de asemenea, tulburări tranzitorii de vorbire. Se spune că 80% dintre pacienții cu cefalee caracteristică, dar fără „aura" au migrenă fără aură (numită anterior migrenă „obișnuită").

Cefaleea migrenoasă este de obicei severă și pulsantă, cu fotofobie, fonofobie și vărsături care durează de la 4 la 72 de ore. Mișcarea agravează durerea, iar pacienții preferă să stea întinși într-o cameră liniștită și întunecată.

Trebuie avută prudență în atribuirea migrenei a cauzei slăbiciunii membrelor sau a aurei izolate fără dureri de cap a unui individ. În astfel de cazuri, trebuie luate în considerare alte tulburări structurale ale creierului sau chiar epilepsia focală.

La un număr mai mic de pacienți, simptomele aurei nu se rezolvă, lăsând tulburări neurologice mai permanente. Această aură migrenoasă persistentă poate apărea cu sau fără dovezi de infarct cerebral.

management

Evitarea declanșatorilor identificați sau a factorilor de exacerbare (cum ar fi pilula contraceptivă combinată) poate preveni atacurile. Tratamentul unui atac acut constă în analgezie simplă cu aspirină, paracetamol sau antiinflamatoare nesteroidiene. Greața poate necesita un antiemetic, cum ar fi metoclopramida sau domperidona. Atacurile severe pot fi avortate de unul dintre numărul tot mai mare de „triptani" (de exemplu sumatriptan), care sunt agoniști puternici ai 5-hidroxitriptaminei (5-HT). Acestea pot fi administrate pe cale orală, prin injecție subcutanată sau prin spray nazal. Trebuie avut grijă pentru a evita accelerarea utilizării. Este necesară prudență cu preparatele cu ergotamină, deoarece acestea pot duce la dependență. Folosirea excesivă a oricărei analgezii, inclusiv a triptanilor, poate contribui la durerea de cap asociată cu utilizarea excesivă a medicamentelor.

Dacă atacurile sunt frecvente (mai mult de 3-4 pe lună), trebuie luată în considerare profilaxia. Se pot folosi multe medicamente, dar cele mai frecvent utilizate sunt medicamentele vasoactive (blocantele canalelor de calciu și antagoniștii receptorilor Ș-adrenergici (blocantele P)), antidepresivele (amitriptilină, dosulepină) și medicamentele antiepileptice (valproat, topiramat). Femeile cu aură ar trebui să evite tratamentul cu estrogeni fie pentru contracepție orală, fie pentru substituție hormonală, deși riscul crescut de accident vascular cerebral ischemic este minim.

Cefaleea prin consum excesiv de medicamente

Odată cu disponibilitatea tot mai mare a medicamentelor fără prescripție medicală, sindroamele cefaleei perpetuate de aportul de analgezie devin mult mai frecvente. Cefaleea prin consum excesiv de medicamente (MOH) poate complica orice alt sindrom de cefalee, dar este asociată în special cu migrenă și cefalee tensională. Medicamentele care sunt cele mai frecvente vinovate sunt analgezia compusă (în special codeină și alte preparate care conțin opiacee) și triptanii, iar MOH este de obicei asociat cu utilizarea mai mult de 10-15 zile pe lună.

Managementul se face prin retragerea analgezicelor responsabile; pacienţii trebuie avertizaţi că efectul iniţial va fi exacerbarea durerii de cap. Profilaxia migrenei poate fi de ajutor în reducerea durerilor de cap de rebound. În cazurile severe, internarea în spital cu sau fără un curs de corticosteroizi poate fi de ajutor.

Cefalee în grupare

Durerile de cap în grup (cunoscute și sub numele de nevralgie migrenoasă) sunt mult mai puțin frecvente decât migrenele. Există o predominanță masculină de 5: 1 și debutul este de obicei în a treia decadă.

Fiziopatologia

Cauza este necunoscută, dar acest tip de cefalee diferă de migrenă prin caracterul său, lipsa predispoziției genetice, lipsa factorilor alimentați provocatori, dezechilibrul de gen opus și efectul diferit al medicamentului. Studiile imagistice funcționale au sugerat activitate hipotalamică anormală. Pacienții sunt mai des fumători cu un consum de alcool mai mare decât media.

Caracteristici clinice

Cefaleea în grup este surprinzător de periodică, prezentând serii de dureri de cap identice care încep la aceeași oră timp de săptămâni la un moment dat („clusterul" eponim). Pacienții pot prezenta unul sau mai multe atacuri într-o perioadă de 24 de ore. Cefaleea în grupă provoacă dureri periorbitale severe, unilaterale, cu caracteristici autonome, cum ar fi lacrimare unilaterală, congestie nazală și injecție conjunctivală (ocazional cu celelalte caracteristici ale sindromului Horner). Durerea, deși severă, este în mod caracteristic scurtă (30-90 de minute). Spre deosebire de comportamentul celor cu migrenă, pacienții sunt adesea foarte agitați în timpul fazei de cefalee. Perioada de cluster este de obicei de câteva săptămâni, urmată de remisie de luni până la ani, dar o mică parte nu experimentează remisie.

management

Crizele acute pot fi de obicei oprite prin injecții subcutanate de sumatriptan sau prin inhalarea de oxigen 100%. Concizia atacului împiedică probabil alte terapii pentru migrenă să fie eficiente. Profilaxia migrenei este adesea ineficientă, dar atacurile pot fi prevenite la

unii pacienți prin valproat de sodiu, verapamil, metisergidă sau cure scurte de corticosteroizi orali. Pacienții cu grupuri debilitante severe pot fi ajutați cu terapia cu litiu, deși aceasta necesită monitorizare (p. 245).

Nevralgie de trigemen

Aceasta se caracterizează prin durere facială lancinantă unilaterală, care implică cel mai frecvent a doua și/sau a treia diviziune a teritoriului nervului trigemen, de obicei la pacienții cu vârsta peste 50 de ani.

Fiziopatologia

Se crede că nevralgia trigemenului este cauzată de o leziune iritativă care implică zona rădăcinii trigemenului, în unele cazuri o ansă aberantă a arterei. Alte leziuni compresive, de obicei benigne, sunt ocazional depistate. Nevralgia de trigemen asociată cu scleroza multiplă poate rezulta dintr-o placă de demielinizare în trunchiul cerebral.

Caracteristici clinice

Durerea este repetitivă, severă și foarte scurtă. Poate fi declanșat de atingere, un vânt rece sau de mâncare. Semnele fizice sunt de obicei absente, deși spasmele pot face pacientul să tresară și să stea în tăcere (tic douloureux). Simptome similare pot apărea în scleroza multiplă sau cu alte leziuni ale trunchiului cerebral, caz în care pot exista modificări senzoriale asociate în teritoriul nervului trigemen sau în altă parte. Există o tendință ca afecțiunea de a remite și de a recidiva pe parcursul mai multor ani.

management

Durerea răspunde de obicei cel puțin parțial la carbamazepină. Este înțelept să începeți cu o doză mică și să creșteți treptat, în funcție de efect. La pacientii care nu pot tolera carbamazepina, gabapentina, pregabalinul, amitriptilina sau steroizii pot fi eficiente. Trebuie luată în considerare posibilitatea tratamentului chirurgical, în special în cazul în care răspunsul este incomplet la pacienții mai tineri. Decompresia ansei vasculare care invadează rădăcina trigemenului se spune că are o rată de succes de 90%. În caz contrar, injectarea localizată de alcool sau fenol într-o ramură periferică a nervului poate fi eficientă.

Dureri de cap asociate cu activități specifice

Acestea afectează de obicei bărbații în vârstă de treizeci și patruzeci de ani. Pacienții dezvoltă o durere de cap bruscă și severă la efort, inclusiv activitate sexuală. De obicei, nu există vărsături și nu există rigiditate a gâtului, iar durerea de cap durează mai puțin de 10-15 minute, deși o tonalitate mai puțin severă poate persista câteva ore. Hemoragia subarahnoidiană trebuie exclusă prin examinarea CT și/sau LCR (vezi Fig. 27.12, p. 1246) după un prim eveniment. Patogenia acestor dureri de cap este necunoscută. Deși înspăimântătoare, atacurile sunt de obicei scurte și pacienții ar putea avea nevoie doar de reasigurare și analgezie simplă pentru durerea de cap reziduală. Sindromul poate recidiva, iar prevenirea poate fi necesară cu propranolol sau indometacin.

Alte sindroame de cefalee

Un număr de sindroame rare de cefalee produc dureri la nivelul ochiului similare cu durerile de cap în grup (Caseta 26.33). Acestea includ hemicrania paroxistică cronică și SUNCT (dureri de cap nevralgiforme unilaterale de scurtă durată cu injecție și lacrimare conjunctivală). Recunoașterea acestor sindroame este utilă, deoarece acestea răspund adesea la tratamente specifice, cum ar fi indometacina.

EPILEPSIE

O criză poate fi definită ca apariția unor semne și/sau simptome din cauza anormale, excesive sau sincrone.

Convulsii generalizate

Tonic-clonic (în orice combinație)

Absența

Tipic

Atipic

Lipsa cu caracteristici speciale

Absența mioclonică

Mioclonie pleoapelor

Convulsii focale

Fără afectarea conștiinței sau a conștientizării (a fost „simplu parțial")

Motor focal

Senzorial focal

Cu afectare a conștiinței sau a conștientizării (a fost „parțial complex")

Evoluție spre o convulsie bilaterală, convulsivă (a fost „criză generalizată secundar")

Tonic

Clonic

Tonic-clonic

Necunoscut

• Spasme epileptice

activitatea neuronală în creier. „Epilepsia" este tendința de a avea convulsii neprovocate. Riscul de convulsii pe parcursul vieții este de aproximativ 5%, deși incidența este cea mai mare la extremele de vârstă. În timp ce prevalența epilepsiei active în țările europene este de aproximativ 0,5%, cifra în țările în curs de dezvoltare poate fi mai mare din cauza bolilor parazitare, cum ar fi cisticercoza (p. 380).

Termenii istorici precum „grand mal" (care implică convulsii tonic-clonice) și „petit mal" (intenționat de către inițiatorii săi să însemne „crize de absență", dar folosiți în mod obișnuit pentru a descrie „orice altceva decât grand mal") au fost înlocuiți. Revizuirile ulterioare, inclusiv termeni precum „parțial complex" și „parțial simplu", au fost imprecise și confuze, având puține informații despre patologia subiacentă, tratament sau prognostic. Echivalentele moderne pentru acești termeni vor fi date mai jos, dar este de preferat să adere la iterația din 2010 a clasificării Ligii Internaționale Împotriva Epilepsiei (caseta 26.34).

Fiziopatologia

Pentru a funcționa normal, creierul trebuie să atingă un echilibru continuu între excitare și inhibiție, pentru a rămâne receptiv la mediul înconjurător, fără a continua o activitate spontană neîngrădită. Transmițătorul inhibitor de acid gamma-aminobutiric (GABA) este deosebit de important, acționând asupra canalelor ionice pentru a crește fluxul de clorură și a reduce șansele de formare a potențialului de acțiune. Aminoacizii excitatori (glutamat și aspartat) permit afluxul de sodiu și calciu, producând efectul opus. Este probabil ca multe convulsii să rezulte dintr-un dezechilibru între această excitare și inhibiție. Înregistrările intracelulare în timpul crizelor demonstrează o schimbare paroxistică de depolarizare a potențialului membranei neuronale, predispunând la acțiune recurentă

Fig. 26.24 Clasificarea fiziopatologică a convulsiilor.

Criza focală AA provine dintr-o descărcare paroxistică într-o zonă focală a cortexului cerebral (adesea lobul temporal); criza se poate extinde ulterior în restul creierului (generalizare secundară) prin căi de activare diencefalice. [B] În crizele convulsive generalizate primare, descărcările electrice anormale provin din sistemul de activare diencefalic și se răspândesc simultan în toate zonele cortexului.

potențiale. In vivo, cortexul epileptic prezintă descărcări repetitive care implică grupuri mari de neuroni.

Convulsiile pot fi legate de o tulburare localizată a cortexului, devenind manifestă în primă instanță ca convulsii focale. Orice tulburare a arhitecturii și funcției corticale poate precipita acest lucru, fie că este infecție focală, tumoră, hamartom sau cicatrici legate de traume. Dacă convulsiile focale rămân localizate, simptomele experimentate depind de zona corticală afectată. Dacă zonele din lobii temporali sunt implicate, atunci conștientizarea mediului devine afectată, dar fără mișcări tonico-clonice asociate. Când ambele emisfere sunt implicate, fie la debut, fie după răspândire, criza devine generalizată (Fig. 26.24).

În crizele care sunt generalizate la debut, activitatea anormală își are originea probabil în mecanismele centrale care controlează activarea corticală (vezi Fig. 26.24) și se răspândește rapid. Astfel de epilepsii constituie aproximativ 30% din totalul epilepsiei și este probabil să reflecte tulburări larg răspândite ale structurii sau funcției. Modelele animale au dezvăluit mutații ale genelor pentru canalele ionice și receptorii care provoacă convulsii. La om, multe epilepsii generalizate vor avea o bază genetică, iar acestea devin aproape întotdeauna evidente înainte de vârsta de 35 de ani.

Activitatea convulsive este de obicei evidentă pe EEG sub formă de descărcări în vârf și unde (vezi Fig. 26.14, p. 1152). Alte activități convulsive generalizate pot implica doar o scurtă pierdere a conștientizării (crize de absență), smucituri simple (mioclonie) sau pierderea tonusului (crize atonice), așa cum este detaliat în Caseta 26.34.

Caracteristici clinice

Tipul de criză și tipul de epilepsie

Pentru a clasifica tipul de convulsii, clinicianul ar trebui să întrebe mai întâi dacă există un debut focal și, în al doilea rând, dacă convulsiile sunt conforme cu unul dintre modelele recunoscute (vezi Caseta 26.34). Epilepsia care debutează la pacienții de peste treizeci de ani va reflecta aproape invariabil un eveniment cerebral focal. Acolo unde activitatea rămâne focală, acest lucru va fi evident. Chiar și atunci când apar convulsii tonico-clonice generalizate, crizele care încep într-o zonă corticală vor provoca simptome și semne neurologice pozitive corespunzătoare funcției normale a zonei respective. Debutul occipital va provoca modificări vizuale (lumini și pete de culoare), debutul lobului temporal va provoca recunoaștere falsă (dejă vu), implicarea benzii senzoriale va provoca alterarea senzorială (arsură, furnicături), iar implicarea benzii motorii va provoca smucituri.

Pacienții pot experimenta mai mult de un tip de atac de convulsii și este important să se documenteze fiecare tip de atac și vârsta pacientului la debut, împreună cu frecvența, durata și caracteristicile sale tipice. Orice declanșatoare trebuie identificată (Caseta 26.35). Tipul de criză, alte caracteristici clinice și investigații pot fi apoi utilizate pentru a determina sindromul de epilepsie, așa cum se discută mai jos. Acolo unde există îndoieli cu privire la tip, acest lucru este cel mai bine afirmat și o clasificare completă ar trebui amânată până când evoluția caracteristicilor clinice clarifică tabloul.

Unii pacienți vor prezenta un istoric al unei insulte corticale locale anterioare și se poate deduce în mod rezonabil (dar nu invariabil) că acesta este sediul epileptogenezei.

Convulsii focale

Clasificarea crizelor focale este prezentată în Caseta 26.34. Sunt cauzate de activitatea corticală localizată cu conștientizarea reținută. Localizarea acestor simptome este descrisă mai sus. Poate apărea un model de răspândire a convulsiilor, senzația anormală răspândindu-se mult mai rapid (în secunde) decât un atac senzorial focal migrenos.

Conștientizarea poate deveni afectată dacă răspândirea are loc la lobii temporali (anterior „criză parțială complexă"). Pacienții se opresc și se uită în gol, deseori clipind în mod repetitiv, făcând mișcări plescăite ale buzelor sau afișând alte automatisme, cum ar fi strângerea hainelor. După câteva minute, conștiența revine, dar pacientul poate fi încurcat și se poate simți somnolent pentru o perioadă de până la o oră. Vârsta de debut, aura anterioară, durata mai lungă și simptomele post-ictale le fac de obicei ușor de diferențiat de crizele de absență din copilărie (vezi mai jos).

Privarea de somn

Doze omise de medicamente antiepileptice la pacienții tratați

Alcool (în special sevraj)

Abuzul de droguri recreative

Epuizare fizică și psihică

Lumini pâlpâitoare, inclusiv ecrane TV și computer (numai sindroame de epilepsie generalizate)

Infecții intercurente și tulburări metabolice

• Mai puțin frecvente: zgomote puternice, muzică, lectură, băi fierbinți

Convulsiile care apar din părțile anterioare ale lobului frontal pot produce modele de comportament bizare, inclusiv postura membrelor, mersul în somn sau chiar activitate motrică frenetică prost direcționată cu țipete incoerente. Video EEG poate fi necesar pentru a le diferenția de atacurile psihogene (care sunt mai frecvente), dar brușterea debutului, natura stereotipă, relativă concizie și preponderența nocturnă pot indica debutul frontal. Cauzele crizelor focale sunt prezentate în Caseta 26.36.

Convulsii generalizate

Crize tonico-clonice. O „aura" inițială poate fi experimentată de către pacient, în funcție de zona corticală din care provine criza (ca mai sus). Pacientul devine apoi rigid (tonic) și inconștient, căzând puternic dacă stă în picioare („ca un buștean") și riscând răni faciale. În această fază, respirația se oprește și poate apărea cianoză centrală. Pe măsură ce descărcările corticale se reduc în frecvență, membrele produc mișcări smucitoare (clonice) pentru un timp variabil. După aceea, apare o stare flască de comă profundă, care poate persista câteva minute. Pacientul poate fi confuz, dezorientat și/sau amnezic după recăpătarea conștienței. În timpul atacului, pot apărea incontinență urinară și mușcături de limbă. O limbă sever mușcată, care sângerează după un atac de pierdere a cunoștinței este patognomonică a unei convulsii generalizate. Ulterior, pacientul se simte de obicei rău și somnoros, cu dureri de cap și mialgie.

Generalizare din crize focale

• Vezi Caseta 26.36

Genetic

Erori înnăscute ale metabolismului (pag. 64)

Boli de depozitare (pag. 450)

Fakomatoze (de ex. scleroza tuberoasă, p. 1302)

Leziune la naștere cerebrală Hidrocefalie Anoxie cerebrală

Droguri

Antibiotice: penicilină, izoniazidă, metronidazol

Antimalarice: clorochină, meflochină

Ciclosporină

Antiaritmice cardiace: lidocaina, disopiramida

Agenți psihotropi: fenotiazine, antidepresive triciclice, litiu

Amfetamine (sevraj)

Toxine de alcool (în special de sevraj).

Organofosfați (sarin)

Boala metabolică

Hipocalcemie

Hiponatremie

Hipomagneziemie

Infecţios

Encefalopatie postinfecțioasă

Inflamator

Scleroza multiplă (mai puțin frecventă) (pag. 1188)

SLE (pag. 1109)

Boli degenerative difuze

Boala Alzheimer (mai puțin frecvent) (pag. 251)

boala Creutzfeldt-Jakob (rar) (p. 1211)

Crize tonice. Acestea sunt asociate cu o creștere generalizată a tonusului și o pierdere asociată a conștientizării. De obicei, sunt văzuți ca parte a unui sindrom de epilepsie și este puțin probabil să fie izolați.

Crize clonice. Crizele clonice sunt similare crizelor tonico-clonice. Manifestarile clinice sunt asemanatoare dar fara o faza tonica prealabila.

Crize de natură generalizată sau focală incertă

Spasme epileptice. Deși acestea sunt evidențiate în sistemul de clasificare, ele sunt neobișnuite în practica adulților și apar mai ales în copilărie. Ele semnifică tulburări corticale larg răspândite și iau forma unor contracții marcate ale musculaturii axiale, care durează o fracțiune de secundă, dar care se repetă în grupuri de 5-50, adesea la trezire.

Sindroame de epilepsie

Mulți pacienți cu epilepsie se încadrează în tipare specifice, în funcție de tipul (tipurile) de convulsii, vârsta de debut și receptivitatea la tratament: așa-numitele sindroame electroclinice (Caseta 26.38). Se anticipează că testarea genetică va demonstra în cele din urmă asemănări în patofiziologia moleculară.

Caseta 26.39 evidențiază cele mai frecvente sindroame de epilepsie, care sunt în mare parte de debut precoce și sunt sensibile la privarea de somn, hiperventilație, alcool și

Adolescența până la vârsta adultă

Epilepsia absenta juvenila (JAE)

Epilepsia mioclonică juvenilă (JME)

Epilepsie cu convulsii tonico-clonice generalizate numai

Epilepsiile mioclonale progresive (PME)

Epilepsie autosomal dominantă cu caracteristici auditive (ADEAF)

Alte epilepsii familiale ale lobului temporal

Martorii sunt, de obicei, speriați de eveniment, adesea cred că persoana este pe moarte și se poate strădui să dea o relatare clară a episodului. Este posibil ca unii să nu descrie faza tonică sau clonică și să nu menționeze cianoză sau mușcătura de limbă. În episoadele mai puțin tipice, confuzia post-ictală sau sechelele, cum ar fi cefaleea sau mialgia, pot fi principalele indicatoare către diagnostic. Cauzele crizelor tonico-clonice generalizate sunt enumerate în Caseta 26.37.

Convulsii de absență. Crizele de absență (anterior „petit mal") încep întotdeauna în copilărie. Atacurile sunt rareori confundate cu convulsii focale din cauza conciziei lor. Ele pot apărea atât de frecvent (de 20-30 de ori pe zi) încât sunt confundate cu visarea cu ochii deschiși sau cu o concentrare slabă la școală.

Crize mioclonice. Acestea sunt de obicei mișcări scurte, smucilate, predominând în brațe. În epilepsie, acestea sunt mai marcate dimineața sau la trezirea din somn și tind să fie provocate de oboseală, alcool sau privarea de somn.

Crize atone. Acestea sunt convulsii care implică o scurtă pierdere a tonusului muscular, care de obicei duc la căderi grele cu sau fără pierderea conștienței. Ele apar doar în contextul sindroamelor epilepsice care implică alte forme de convulsii.

Relație de vârstă mai puțin specifică

Epilepsie focală familială cu focare variabile (de la copilărie la adult)

Epilepsiile reflexe

Constelații distincte

Epilepsia lobului temporal mesial cu scleroză hipocampică (MTLE cu HS)

sindromul Rasmussen

Convulsii gelastice (din cuvântul grecesc pentru râs) cu hamartom hipotalamic

Hemiconvulsii-hemiplegie-epilepsie

Epilepsii cu cauze structural-metabolice

Malformații ale dezvoltării corticale (hemimegalencefalie, heterotopii etc.)

Sindroame neurocutanate (complex de scleroză tuberculoasă, Sturge-Weber etc.)

Tumora

Infecţie

traume

angiom

Insulte perinatale

Accident vascular cerebral etc.

Epilepsii de cauză necunoscută

Condiții cu crize epileptice în mod tradițional nediagnosticate

Crize convulsive neonatale benigne (BNS)

Convulsii febrile (FS)

stimulare fotică. Epilepsiile care nu se încadrează în niciuna dintre aceste categorii de diagnostic pot fi delimitate mai întâi pe baza prezenței sau absenței unei afecțiuni structurale sau metabolice cunoscute (cauza presupusă), și apoi pe baza modului primar de debut al convulsiilor (generalizat versus focal).

Investigatii

Criză unică

Toţi pacienţii cu pierdere tranzitorie a conştienţei trebuie să aibă un ECG cu 12 derivaţii. În cazul în care convulsii sunt suspectate sau definitive, pacienții trebuie să aibă imagini fie cu CT, fie cu RMN, deși randamentul este scăzut, cu excepția cazului în care sunt prezente semne focale. EEG poate ajuta la evaluarea prognosticului odată ce a fost pus un diagnostic ferm. Rata de recurenţă după o primă criză este de aproximativ 40%, iar cele mai multe atacuri recurente apar într-o lună sau două de la prima. Alte convulsii sunt mai puţin probabile dacă un declanșator identificat poate fi evitat (a se vedea Caseta 26.35).

Alte investigații pentru cauze infecțioase, toxice și metabolice (caseta 26.40) pot fi adecvate. Un EEG efectuat imediat după o criză poate fi mai util pentru a arăta caracteristicile focale decât dacă este efectuat după o întârziere.

Epilepsie

Aceleași investigații sunt necesare la un pacient cu suspiciune de epilepsie (Caseta 26.40). Acolo unde au apărut mai multe crize, un EEG poate ajuta la stabilirea tipului de epilepsie și

poate ghida terapia. Pe măsură ce imaginile devin mai sensibile, schimbările focale sunt detectate mai des. Investigațiile trebuie reluate dacă epilepsia este insolubilă la tratament.

EEG interictal este anormal la doar aproximativ 50% dintre pacienții cu convulsii recurente, deci nu poate fi utilizat pentru a exclude epilepsia. Sensibilitatea poate fi crescută la aproximativ 85% prin prelungirea timpului de înregistrare și includerea unei perioade de somn natural sau indus de medicamente, dar aceasta nu înlocuiește un istoric bine luat. Înregistrarea EEG ambulatorie sau monitorizarea EEG video poate ajuta la diferențierea epilepsiei de alte tulburări de atac dacă acestea sunt suficient de frecvente.

Indicațiile pentru imagistică sunt rezumate în Caseta 26.41. Imagistica nu poate stabili un diagnostic de epilepsie, dar identifică orice cauză structurală. Nu este necesar dacă a

Investigarea epilepsiei

De unde provine epilepsia?

EEG standard • EEG cu electrozi speciali

EEG de somn (foramen oval, subdural)

Care este cauza epilepsiei?

RMN

Glicemia

Calciu seric, magneziu

Tulburare inflamatorie sau infecțioasă?

Hemoleucograma completă, viteza de sedimentare a eritrocitelor, proteina C reactivă

Radiografia toracică

Serologie pentru sifilis, HIV, boala de colagen

examinarea LCR

Sunt atacurile cu adevărat epileptice?

• EEG ambulatoriu • Videotelemetrie

Indicații pentru imagistica cerebrală în epilepsie

Epilepsia care începe după vârsta de 16 ani

Convulsii cu caracteristici focale clinic

EEG care arată o sursă focală de criză

Controlul convulsiilor dificil sau deteriorat

se poate face un diagnostic sigur al unui sindrom de epilepsie recunoscut (de exemplu, epilepsia mioclonică juvenilă). În timp ce CT va exclude o cauză structurală majoră a epilepsiei, RMN-ul este necesar pentru a demonstra modificări subtile, cum ar fi scleroza hipocampică, care poate direcționa sau informa intervenția chirurgicală.

management

Este important să se explice pacienților și rudelor acestora natura și cauza convulsiilor și să se instruiască rudele în gestionarea primului ajutor al convulsiilor (Caseta 26.42).

Cum se acordă primul ajutor pentru convulsii

Îndepărtați persoana de pericol (foc, apă, mașini, mobilier)

După încetarea convulsiilor, transformați persoana în poziția de „recuperare" (semi predispusă)

Asigurați-vă că căile respiratorii sunt libere, dar NU introduceți nimic în gură (mușcătura de limbă apare la debutul crizei și nu poate fi prevenită de către observatori)

Dacă convulsiile continuă mai mult de 5 minute sau reapar fără ca persoana să-și recapete cunoștința, solicitați asistență medicală de urgență

Nu lăsați persoana singură până când este complet recuperată (somnolența și confuzia pot persista până la 1 oră)

50% sunt fără convulsii, fără medicamente, în ultimii 5 ani

20% nu au convulsii în ultimii 5 ani, dar continuă să ia medicamente

30% continuă să aibă convulsii în ciuda terapiei antiepileptice

26.44 Reglementări de conducere din Regatul Unit

Utilizare privată

Criză unică

Opriți conducerea până când au trecut cel puțin 6 luni fără să se repete. Autoritatea de eliberare a licențelor pentru șoferi și vehicule (DVLA) poate restabili un permis complet mai devreme dacă riscul de recurență este scăzut

Epilepsie (adică mai multe convulsii peste 5 ani)

Nu mai conduce imediat

Licența restabilită atunci când pacientul nu are toate tipurile de convulsii timp de 1 an sau convulsiile au apărut exclusiv în timpul somnului pentru o perioadă de cel puțin 3 ani

Licența va necesita reînnoire la fiecare 3 ani după aceea, până când pacientul nu are convulsii timp de 10 ani

Retragerea anticonvulsivantelor

Opriți conducerea în timpul perioadei de retragere și timp de 6 luni după aceea

Șoferi profesioniști (vehicule grele și de serviciu public)

Nu este permisă nicio licență dacă a avut loc convulsii după vârsta de 5 ani, până când pacientul nu a luat medicamente și nu are convulsii mai mult de 10 ani și nu are nicio leziune cerebrală potențial epileptogenă.

Mulți oameni cu epilepsie se simt stigmatizați și pot deveni izolați inutil de viața profesională și socială. Trebuie subliniat faptul că epilepsia este o tulburare frecventă care afectează 0,5-1% din populație și că se poate aștepta un control total al convulsiilor la aproximativ 70% dintre pacienți (Caseta 26.43).

Îngrijire imediată

Puțin sau trebuie făcut pentru o persoană în timpul unei convulsii majore, cu excepția primului ajutor și a manevrelor de bun simț pentru a limita deteriorarea sau complicațiile secundare (vezi Caseta 26.42). Trebuie să se sfătuiască să nu se introducă nimic în gura pacientului. Managementul statusului epilepticus este descris la pagina 1159.

Sfaturi de stil de viață

Pacienții trebuie sfătuiți să evite activitățile în care s-ar putea expune pe ei înșiși sau pe alții dacă au o convulsie. Acest lucru se aplică la serviciu, acasă și în timpul liber. Acasă, trebuie făcute doar băi (sau dușuri) puțin adânci. Călătoriile prelungite cu bicicleta ar trebui descurajate până când se obține o libertate rezonabilă de convulsii. Activitățile care necesită o apropiere prelungită de apă (înot, pescuit sau plimbare cu barca) ar trebui să se

desfășoare întotdeauna în compania unei persoane care este conștientă de riscuri și de necesitatea potențială a măsurilor de salvare. Reglementările de conducere variază de la o țară la alta și pacientul trebuie să fie informat despre acestea (Caseta 26.44). Anumite ocupații, cum ar fi pompierul sau pilotul de avion, nu sunt deschise pentru nimeni care are un diagnostic anterior sau activ de epilepsie; informații suplimentare sunt disponibile de la organizațiile de sprijin pentru epilepsie.

Mortalitatea recunoscută a epilepsiei ar trebui discutată în jurul datei diagnosticului. Acest lucru ar trebui făcut cu grijă și sensibilitate și cu scopul de a motiva pacientul să adapteze obiceiurile și stilul de viață pentru a optimiza controlul epilepsiei.

Începeți cu un medicament de primă linie (vezi Caseta 26.46)

Începeți cu o doză mică; Creșteți treptat doza până când se obține un control eficient al convulsiilor sau se dezvoltă efecte secundare (concentrațiile medicamentului pot fi utile)

Optimizați conformitatea (utilizați numărul minim de doze pe zi)

Dacă primul medicament eșuează (crisele continuă sau apar efecte secundare), începeți al doilea medicament de primă linie, urmat, dacă este posibil, de retragerea treptată a primului medicament.

Dacă al doilea medicament eșuează (crisele continuă sau apar efecte secundare), începeți medicamentul de linia a doua în combinație cu medicamentul de linia întâi preferat la doza maximă tolerată (atenție la interacțiuni)

Dacă această combinație eșuează (crisele continuă sau apar efecte secundare), înlocuiți medicamentul de linia a doua cu un medicament de linia a doua alternativ

Dacă această combinație eșuează, verificați complianța și reconsiderați diagnosticul (sunt evenimentele convulsii? Leziune ocultă? Conformitatea tratamentului/alcool/medicamentele confuzie răspunsul?)

Luați în considerare tratamente alternative, fără medicamente (de exemplu, intervenția chirurgicală pentru epilepsie, stimularea nervului vagal)

Utilizați un număr minim de medicamente în combinație la un moment dat

Terapie anticonvulsivante

Tratamentul medicamentos anticonvulsivante (medicamente antiepileptice sau AED) trebuie luat în considerare după mai multe convulsii neprovocate. Decizia de a începe tratamentul trebuie împărtășită cu pacientul, pentru a spori complianța. Este disponibilă o gamă largă de medicamente. Acești agenți fie cresc neurotransmisia inhibitoare în creier, fie

modifică canalele neuronale de sodiu pentru a preveni transmiterea anormal de rapidă a impulsurilor. La majoritatea pacienților, controlul total este obținut cu un singur medicament. Regimurile de dozare trebuie menținute cât mai simple posibil. Orientările sunt enumerate în Caseta 26.45. Pentru convulsii cu debut focal, unul mare

Studiul sugerează că lamotrigina este monoterapie cel mai bine tolerată, care, alături de profilul său favorabil de efecte secundare și de lipsa relativă de interacțiuni farmacocinetice, îl face un medicament de primă linie bun, deși trebuie avută prudență la utilizarea contraceptivelor orale. Sindroamele neclasificate sau specifice răspund cel mai bine la valproat. Problemele în timpul sarcinii înseamnă că valproatul de sodiu nu trebuie utilizat la femeile de vârstă reproductivă decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Prima alegere ar trebui să fie un medicament de primă linie stabilit (caseta 26.46), cu medicamentele introduse mai recent ca a doua alegere.

Terapia de monitorizare

Unii practicieni confundă îngrijirea epilepsiei cu monitorizarea nivelului seric. Medicamentele mai noi au o farmacocinetică mult mai previzibilă decât cele mai vechi, iar singura indicație pentru măsurarea nivelurilor serice este dacă există dubii că pacientul ia medicamentul. Nivelurile sanguine trebuie interpretate cu atenție și trebuie făcute modificări ale dozelor pentru a trata pacientul, mai degrabă decât pentru a aduce un nivel seric în „intervalul terapeutic". Unele centre susțin monitorizarea nivelului seric în timpul sarcinii (în special cu lamotrigină), dar dovezile privind beneficiul acestui lucru nu sunt puternice.

Chirurgie pentru epilepsie

Unii pacienți cu epilepsie rezistentă la medicamente beneficiază de rezecția chirurgicală a țesutului cerebral epileptogen. Tratamentele mai puțin invazive, inclusiv stimularea nervului vagal sau stimularea profundă a creierului, pot fi de asemenea utile la unii pacienți. Toți cei care continuă să aibă convulsii în ciuda tratamentului medicamentos adecvat trebuie luați în considerare pentru tratament chirurgical. Planificarea unor astfel de intervenții va necesita o evaluare și o investigație intensivă de specialitate pentru a identifica locul declanșării crizei și posibilitatea de a nu avea ținte pentru rezecție, adică dacă zona creierului implicată este necesară pentru o funcție critică, cum ar fi vederea sau funcția motorie.

Întreruperea terapiei anticonvulsivante

Retragerea medicamentelor poate fi luată în considerare după ce un pacient nu a fost fără convulsii mai mult de 2 ani. Epilepsia cu debut în copilărie, în special crizele clasice de absență, prezintă cel mai bun prognostic pentru retragerea cu succes a medicamentelor. Alte sindroame de epilepsie, cum ar fi epilepsia mioclonică juvenilă, au o tendință marcată de a recurge după retragerea medicamentului.

Convulsiile care încep în viața adultă, în special cele cu caracteristici parțiale, sunt, de asemenea, probabil să reapară, mai ales dacă există o leziune structurală identificată. În general, rata de recurență după retragerea medicamentului depinde de istoricul de epilepsie al individului. O estimare individualizată poate fi obținută din tabelele ghidului SIGN (vezi „Informații suplimentare", p. 1230).

Pacienții trebuie informați cu privire la riscurile de recidivă, pentru a le permite să decidă dacă doresc sau nu să se retragă. Dacă este întreprinsă, retragerea trebuie făcută lent, reducând doza de medicament treptat în săptămâni sau luni. Retragerea poate necesita măsuri de precauție în ceea ce privește conducerea sau ocupația (vezi Caseta 26.44).

Contracepția

Unele FAE induc enzime hepatice care metabolizează hormonii sintetici, crescând riscul eșecului contraceptiv. Acest lucru este cel mai marcat cu carbamazepină, fenitoină și barbiturice, dar efecte semnificative clinic pot fi observate la lamotrigină și topiramat. Dacă DEA nu poate fi schimbat, acest lucru poate fi depășit prin administrarea de preparate cu doze mai mari de contraceptiv oral. Valproatul de sodiu și levetiracetamul nu au interacțiuni cu contracepția hormonală.

Sarcina și reproducerea

Epilepsia prezintă probleme specifice de management în timpul sarcinii (Caseta 26.47). De obicei, există o mare îngrijorare cu privire la teratogeneza asociată cu FAE. Este important să recunoaștem că riscul de fond al fetale severe

Epilepsia la bătrânețe

• Furnizarea de consiliere înainte de concepție este cea mai bună practică:

reduce riscul de malformații fetale.

• Malformație fetală: riscul este minimizat dacă se utilizează un singur medicament.

Carbamazepina și lamotrigina au cea mai mică incidență a malformațiilor fetale majore.

Riscul cu valproatul de sodiu este mai mare, dar trebuie echilibrat cu atenție față de beneficiile acestuia.

Levetiracetamul poate fi sigur, dar evitați alte medicamente mai noi dacă este posibil.

Dificultăți de învățare la copii: IQ-ul poate fi mai scăzut atunci când copiii sunt expuși la valproat in utero, așa că utilizarea acestuia trebuie întotdeauna luată în considerare cu atenție.

Boala hemoragică a nou-născutului: anticonvulsivantele cresc riscul. Dați mamei pe cale orală vitamina K 20 mg zilnic în ultima lună de sarcină și administrați vitamina K IM

1 mg la sugar la naștere.

Frecvența crescută a convulsiilor: acolo unde apar crize epileptice, monitorizați nivelurile anticonvulsivante și ajustați regimul de doză în consecință.

Efecte farmacocinetice ale sarcinii: concentrațiile carbamazepinei pot scădea în al treilea trimestru. Nivelurile de lamotrigină și levetiracetam pot scădea la începutul sarcinii. Unii susțin monitorizarea nivelurilor.

malformația în populație este în jur de 2-3%. AED modern cel mai asociat cu teratogeneza este valproatul de sodiu, care, la doze mari, crește riscul la aproximativ 6-7%. Studiile observaționale pe termen lung arată că cele mai multe dintre AED utilizate în mod obișnuit pot fi administrate în siguranță în timpul sarcinii.

Tratamentul înainte de concepție cu acid folic (5 mg pe zi), împreună cu utilizarea celor mai mici doze eficiente de cât mai puține FAE posibil, poate reduce riscul de anomalii fetale. Trebuie subliniate riscurile retragerii bruște a DEA pentru mamă.

Convulsiile pot deveni mai frecvente în timpul sarcinii, în special dacă modificările farmacocinetice scad concentrațiile serice ale FAE (vezi Caseta 26.47).

Neregulile menstruale și fertilitatea redusă sunt mai frecvente la femeile cu epilepsie și sunt, de asemenea, crescute de valproatul de sodiu. Pacienții cu epilepsie prezintă un risc mai mare de osteoporoză, aproape independent de medicamentul utilizat. Unele centre susțin suplimentarea cu vitamina D la orice pacient cu epilepsie, dar riscul mai mare de osteoporoză la femei face ca acest lucru să fie cel mai important la femei.

Prognoză

Rezultatul epilepsiei nou diagnosticate este în general bun. În general, crizele generalizate sunt mai ușor controlate decât crizele focale. Prezența unei leziuni structurale reduce șansele de a fi liber de convulsii. Prognosticul general pentru epilepsie este prezentat în Caseta 26.43.

Status epileptic

Prezentarea și managementul sunt descrise la pagina 1159. În timp ce starea epileptică generalizată este cel mai ușor de recunoscut, starea non-convulsivă poate fi mai puțin dramatică și mai puțin ușor de diagnosticat. Poate provoca doar alterare

Incidența și prevalența: epilepsia cu debut tardiv este foarte frecventă, iar incidența anuală la cei peste 60 de ani este în creștere.

Convulsii și leșin: trăsăturile care le diferențiază de obicei pot fi mai puțin definitive decât la pacienții mai tineri.

Status epileptic non-convulsiv: se poate prezenta ca confuzie la vârstnici.

Boala cerebrală: cauza de bază a convulsiilor la 30-50% dintre pacienții cu vârsta peste 50 de ani. O criză poate apărea cu un accident vascular cerebral evident sau cu o boală vasculară oculta.

Regimuri AED: păstrați cât mai simplu posibil și aveți grijă să evitați interacțiunile cu alte medicamente prescrise.

Hiponatremia indusă de carbamazepină: crește semnificativ odată cu vârsta; deosebit de important la pacientii cu diuretice sau cei cu insuficienta cardiaca.

• Întreruperea terapiei anticonvulsivante: epilepsia cu debut tardiv reapare adesea când tratamentul medicamentos este oprit, astfel încât retragerea medicamentului nu trebuie încercată acolo unde a fost început în mod corespunzător.

f|| 26.49 Epilepsia în adolescență

Efectul asupra școlii/educației: convulsii, AED și complicațiile psihologice ale epilepsiei pot împiedica educația. Frica poate face unele instituții de învățământ restrictive nejustificate.

Efect asupra relațiilor de familie: părinții pot adopta un rol protector, ceea ce poate duce la epilepsia (și AED) să devină un punct de afirmare și rebeliune.

Efectul asupra alegerii carierei: epilepsia poate exclude sau restricționa angajarea în serviciile de urgență și forțele armate.

Alcoolul: poate afecta modul de somn; excesul poate fi asociat cu o conformitate slabă cu AED.

Droguri ilicite: pot afecta pragul de convulsii și pot fi asociate cu o conformitate slabă a DEA.

Tulburări de somn: pot fi agravate de activitățile sociale și jocurile pe calculator.

Contracepția orală: pot apărea interacțiuni cu AED. Utilizarea poate să nu fie întotdeauna dezvăluită părinților.

conștientizare, confuzie sau rătăcire cu automatisme. Într-o unitate de terapie intensivă, monitorizarea EEG este esențială pentru a se asigura că diagnosticul și tratamentul sunt optimizate.

Tulburare de atac non-epileptic

Dificultatea cu nomenclatura este discutată la pagina 1179. Pacienții pot prezenta crize care seamănă cu crizele de epilepsie, dar care sunt cauzate de fenomene psihologice și nu au descărcări epileptice anormale. Astfel de atacuri pot fi foarte prelungite, uneori mimând statusul epilepticus. Crizele epileptice și non-epileptice pot coexista și sunt necesare timp și efort pentru a clarifica contribuția relativă a fiecăruia, permițând un tratament mai precis și mai cuprinzător.

Tulburarea de atac non-epileptic (NEAD) poate fi însoțită de agitare dramatică a membrelor și arcuirea spatelui, cu mișcări laterale ale capului și vocalizare. Cianoza și mușcătura severă a limbii sunt rare, dar poate apărea incontinența urinară. Supărare și plâns

sunt frecvente în urma atacurilor non-epileptice. Distincția dintre atacurile epileptice cu originea în lobii frontali și atacurile non-epileptice poate fi deosebit de dificilă și poate necesita videotelemetrie cu înregistrări EEG prelungite. Atacurile non-epileptice sunt de trei ori mai frecvente la femei decât la bărbați și au fost legate de o istorie de traume din viața trecută sau în curs de desfășurare. Ele nu sunt neapărat asociate cu boli psihiatrice oficiale. Pacienții și îngrijitorii pot avea nevoie de asigurare că internarea în spital nu este necesară pentru fiecare atac. Prevenirea necesită intervenții psihoterapeutice mai degrabă decât terapia medicamentoasă (p. 246).

TULBURĂRI VESTIBULARE

Vertijul este simptomul tipic cauzat de disfuncția vestibulară, iar majoritatea pacienților cu vertij prezintă insuficiență vestibulară acută, vertij pozițional paroxistic benign sau boala Meniere. Cauzele centrale (creierului) ale vertijului sunt rare prin comparație, cu excepția migrenei (p. 1176).

Insuficiență vestibulară acută

Deși denumită în mod obișnuit „labirintită” sau „neuronită vestibulară”, insuficiența vestibulară acută este un termen mai precis, deoarece majoritatea cazurilor sunt idiopatice. De obicei se prezintă ca vertij sever izolat, cu vărsături și instabilitate. Începe brusc, adesea la trezire, iar mulți pacienți sunt inițial legați la pat. Vertijul se instalează în câteva zile, deși mișcarea capului poate continua să provoace simptome tranzitorii (vertij pozițional) pentru o perioadă de timp. În timpul atacului acut, nistagmusul (p. 1171) va fi prezent pentru câteva zile.

Cinarizina, proclorperazina sau betahistina oferă o ameliorare simptomatică, dar nu trebuie utilizate pe termen lung, deoarece aceasta poate întârzia recuperarea. O mică proporție de pacienți nu reușesc să se recupereze complet și se plâng de dezechilibru și dezechilibru

continuu, mai degrabă decât de vertij; reabilitarea vestibulară de către un kinetoterapeut poate ajuta.

Vertij pozițional paroxistic benign

Vertijul pozițional paroxistic benign (BPPV) se datorează prezenței resturilor otolitice din saccul sau utricul care afectează fluxul liber al endolimfei în canalele semicirculare (cupulolitiază). Poate urma un traumatism cranian minor, dar de obicei este spontan. Istoricul este diagnostic, cu vertij tranzitoriu (secunde) precipitat de mișcare (de obicei, răsturnarea în pat sau urcarea sau coborarea din pat). Deși sunt benigne și, de obicei, se autolimitează după câteva săptămâni sau luni, pacienții sunt adesea foarte alarmați de simptome. Diagnosticul poate fi confirmat prin „Manevra Hallpike" pentru a demonstra nistagmus pozițional (Fig. 26.25). Tratamentul cuprinde explicații și reasigurări, împreună cu proceduri de poziționare concepute pentru a returna resturile otolitice din canalul semicircular în saccul sau utricul (cum ar fi manevra Epley) și/sau pentru a reeduca creierul pentru a face față semnalelor inadecvate din labirint (cum ar fi exercițiile Cawthorne-Cooksey).

boala Meniere

Acest lucru se datorează unei anomalii a endolimfei care provoacă episoade de vertij însoțite de tinitus și plenitudine în ureche, fiecare atac durând de obicei câteva ore. De-a lungul anilor, pacienții pot dezvolta surditate progresivă (de obicei, ton scăzut la audiometrie). Examinarea este de obicei normală între atacuri. Diagnosticul este clinic, susținut de audiometrie anormală. Boala Meniere este idiopatică, dar un sindrom similar poate fi cauzat de traumatisme sau infecție a urechii medii. Managementul include o dietă cu conținut scăzut de sare, sedative vestibulare pentru atacurile acute și ocazional intervenții chirurgicale.

TULBURĂRILE SOMMNULUI

Tulburările de somn includ prea mult somn (hipersomnolență sau somnolență excesivă în timpul zilei), somn insuficient sau de proastă calitate (insomnie) și comportament anormal în timpul somnului (parasomnii). Insomnia este de obicei cauzată de tulburări psihologice sau psihiatrice, munca în schimburi și alte cauze de mediu, durere și așa mai departe și nu vor fi discutate în continuare. Multe simptome și tulburări pot afecta somnul și calitatea somnului (de exemplu durere, depresie/anxietate, parkinsonism).

Somnolență excesivă în timpul zilei (hipersomnolență)

Există cauze primare și secundare (caseta 26.50). Cele mai frecvente cauze sunt tulburările de somn din cauza problemelor legate de stilul de viață sau tulburările de respirație în timpul somnului (p. 725). Somnolența poate fi măsurată folosind Scorul Epworth de

somnolență (vezi Caseta 19.98, p. 726). Cele mai multe cauze vor fi identificate printr-un istoric detaliat de la pacient și partenerul lor de pat și un jurnal de somn de 2 săptămâni.

Narcolepsie

Aceasta are o prevalență de aproximativ 1 în 2000, cu debut maxim în adolescență și vârsta mijlocie timpurie. Simptomul cheie este „atacurile de somn” bruște, irezistibile, adesea în

| 26.50 Cauzele hipersomnolenței

Cauze primare

Narcolepsie

Hipersomnolența idiopatică

Leziuni cerebrale

Cauze secundare (din cauza somnului de proasta calitate)

Apnee obstructivă de somn

Durere

Picioare nelinistite/mișcări periodice ale membrelor de somn

Parkinsonismul și alte boli neurodegenerative

Depresie/anxietate

Medicament

Factori de mediu (zgomot, temperatură etc.)

Simptome de narcolepsie

Atacurile de somn

Scurtă, frecventă și spre deosebire de somnolența normală

Cataplexie

Pierderea bruscă a tonusului muscular declanșată de surprindere, râs, emoție puternică etc.

Halucinații hipnagogice sau hipnapompice

Halucinații înspăimântătoare experimentate în timpul debutului somnului sau trezirii din cauza intruziunii somnului REM în timpul stării de veghe (pot apărea la oamenii normali)

Paralizia de somn

Scurtă paralizie la trezire (poate să apară la oameni normali) în circumstanțe nepotrivite, cum ar fi în timp ce mănânci sau vorbești. Alte trăsături caracteristice ajută la deosebirea acestui lucru de somnolența excesivă în timpul zilei (caseta 26.51). Simptomele se pot datora pierderii neuronilor hipotalamici care secretă hipocretină. Diagnosticul necesită studiul somnului cu testarea latenței somnului (care demonstrează debutul rapid al somnului REM). Tratamentul este cu oxibat de sodiu, modafinil, dexamfetamina sau metilfenidat. Cataplexia poate răspunde la oxibat de sodiu, clomipramină sau venlafaxină.

Parasomniile

Parasomniile sunt comportamente motorii anormale care apar în jurul somnului. Ele pot apărea fie în somn REM, fie în somn non-REM, cu trăsături caracteristice și sincronizare. Parasomniile non-REM tind să apară devreme în somn. Parasomniile trebuie diferențiate de alte tulburări motorii (cum ar fi mișcările periodice ale membrelor, smucituri hipnice sau vorbirea în somn) și crizele epileptice de la debutul somnului (p. 1182). Istoricul unui partener de dormit sau al unui alt martor este esențial.

Parasomnii non-REM

Acestea se datorează excitării incomplete din somnul non-REM și se manifestă ca terori nocturne, somnambulism și excitări confuzionale (beție de somn). Acestea apar de obicei într-o oră sau două de la debutul somnului, sunt frecvente la copii și, de obicei, nu au semnificație patologică. Rareori, ele persistă până la vârsta adultă și pot deveni din ce în ce mai complexe, incluzând îmbrăcarea, mutarea obiectelor, mâncarea, băutul sau chiar actele de violență. Pacienții își amintesc puțin sau deloc despre episoade, chiar dacă par „trezi". Acestea pot fi declanșate de alcool sau de situații de somn necunoscute și pot fi familiale. Tratamentul nu este de obicei necesar, dar se poate folosi clonazepam.

Tulburare de comportament în somn REM

În tulburarea de comportament în timpul somnului REM (RBD), pacienții își „împlinește" visele în timpul somnului REM, din cauza eșecului atoniei musculare obișnuite. Partenerii de somn oferă istorii tipice ale pacienților care „luptează" sau „luptează" în somn, provocându-și uneori răni pe ei înșiși sau partenerului lor. Ei sunt ușor treziți din această stare, cu amintirea visului lor, spre deosebire de stările non-REM. RBD este mai frecventă la bărbați și poate fi un simptom precoce al bolilor neurodegenerative, cum ar fi sinucleinopatiile alfa (p. 1195), poate precedând cu ani de zile simptomele mai tipice ale acestor afecțiuni. Polisomnografia va confirma absența atoniei în timpul somnului REM. Clonazepamul este cel mai de succes tratament.

Sindromul picioarelor nelinistite

Sindromul picioarelor neliniştite (RLS) este frecvent, cu o prevalenţă de până la 10%, dar mulţi pacienţi nu solicită niciodată asistenţă medicală. Se caracterizează prin senzații neplăcute ale picioarelor (și uneori ale brațului) care sunt atenuate prin mișcare (neliniște motorie); diagnosticul este clinic (Caseta 26.52). Are o puternică tendință familială și se

poate prezenta cu somnolență diurnă din cauza somnului slab. Este de obicei idiopatică, dar poate fi asociată cu deficiență hematină, sarcină, neuropatie periferică, boala Parkinson sau uremie. Ar trebui să se distingă de

Criterii de diagnostic pentru sindromul picioarelor nelinistite

O nevoie de mișcare a picioarelor, de obicei însoțită sau cauzată de senzații incomode, neplăcute la nivelul picioarelor, cu următoarele caracteristici:

prezentă sau mai gravă în perioadele de odihnă sau inactivitate, cum ar fi culcat sau şezut

parţial sau total uşurat prin mişcare precum mersul sau întinderea, cel puţin atâta timp cât activitatea continuă

în general mai rău sau apare doar seara sau noaptea.

acatizia, neliniștea motorie în timpul zilei, care este un efect advers al medicamentelor antipsihotice. Tratamentul, dacă este necesar, este cu medicamente dopaminergice (agonişti dopaminergici sau levodopa, p. 1196) sau benzodiazepine.

Mișcări periodice ale membrelor în somn

Spre deosebire de RLS, mişcările membrelor menstruale în somn (PLMS) apar doar în timpul somnului și provoacă mișcări repetitive de flexie ale membrelor, de obicei în stadiile incipiente (non-REM) ale somnului. Deși pacienții nu sunt conștienți de simptome, aceștia pot perturba calitatea somnului și adesea deranjează partenerii. Semnificația patologică a PLMS este incertă și apare adesea în starea de sănătate normală. Există o suprapunere cu RLS. Tratamentul este cel mai de succes cu clonazepam sau medicamente dopaminergice.

BOLI NEURO-INFLAMATOARE

Scleroza multiplă

Scleroza multiplă (SM) este o cauză importantă a dizabilităţii pe termen lung la adulţi, în special în Marea Britanie, unde prevalența este de aproximativ 120 la 100 000. Incidența anuală este de aproximativ 7 la 100 000, în timp ce riscul pe viață de a dezvolta SM este de aproximativ 1 la 400. Incidența SM este de două ori mai mare la femeile din nordul Europei.

Fiziopatologia

Există dovezi că atât factorii genetici, cât și cei de mediu joacă un rol cauzal. Prevalența SM este scăzută în apropierea ecuatorului și crește în zonele temperate ale ambelor emisfere. Cel mai important, oamenii păstrează riscul de a dezvolta boala în zona în care au crescut, ceea ce indică faptul că expunerile la mediu în timpul creșterii și dezvoltării sunt importante. Prevalența se corelează, de asemenea, cu factorii de mediu, cum ar fi expunerea la soare, vitamina D și expunerea la virusul Epstein-Barr (EBV), deși mecanismele cauzale

rămân neclare. Factorii genetici sunt de asemenea relevanți; riscul de recidivă familială în SM este de 15%, cu cel mai mare risc la rudele de gradul I (risc ajustat în funcție de vârstă: 4-5% pentru frați și 2-3% pentru părinți sau descendenți). Gemenii monozigoți au o rată de concordanță de 30%. Genele care predispun la SM sunt incomplet definite, dar moștenirea pare a fi poligenică, cu influențe de la genele pentru tiparea antigenului leucocitar uman (HLA), receptorii de interleukine, CLEC16A (domeniul lectin de tip C familia 16 membru A) și genele CD226. O ipoteză imunitară este susținută de niveluri crescute de activat

Acestea recunosc antigenele derivate din mielină de pe suprafața celulelor prezentatoare de antigen ale sistemului nervos, microglia, și sunt supuse proliferării clonale. Cascada inflamatorie rezultată eliberează citokine și inițiază distrugerea unității oligodendrocite-mielină de către macrofage. Din punct de vedere histologic, leziunea rezultată este o placă de demielinizare inflamatorie, cel mai frecvent în regiunile periventriculare ale creierului, nervii optici și regiunile subpiale ale măduvei spinării (Fig. 26.26). Aceasta începe ca o zonă circumscrisă de dezintegrare a tecii de mielină, însoțită de infiltrare de limfocite și macrofage activate, adesea cu inflamație perivasculară vizibilă. După atacul acut, urmează glioza, lăsând o cicatrice cenușie micșorată.

O mare parte din deficitul clinic acut inițial este cauzată de efectul citokinelor inflamatorii asupra transmiterii impulsului nervos mai degrabă decât de perturbarea structurală a mielinei și poate explica recuperarea rapidă a unor deficite și probabil beneficiul acut al corticosteroizilor. Pe termen lung, pierderea acumulată de mielină reduce eficiența propagării impulsurilor sau determină blocarea completă a conducerii, contribuind la afectarea susținută a funcțiilor SNC. Mediatorii inflamatori eliberați în timpul atacului acut (în special oxidul nitric) inițiază probabil și afectarea axonală, care este o caracteristică a ultimelor etape ale bolii. În SM stabilită există pierdere axonală progresivă, probabil datorită leziunilor succesive din atacurile acute și pierderii ulterioare a factorilor neurotrofici din oligodendrocite. Această pierdere axonală poate explica faza bolii caracterizată prin dizabilitate progresivă și persistentă (Fig. 26.27).

Caracteristici clinice

Un diagnostic de SM necesită demonstrarea unor leziuni ale SNC, altfel inexplicabile, separate în timp și spațiu (caseta 26.53). Vârsta de vârf de debut a SM este

Timp

Fig. 26.27 Progresia dizabilității în scleroza multiplă fulminantă, recidivantă și progresivă.

al patrulea deceniu; debutul înainte de pubertate sau după vârsta de 60 de ani este rar. Acolo unde există o inflamație pe scară largă, aceasta duce de obicei la simptome și/sau semne pe scară largă. Simptomele și semnele SM apar de obicei în zile sau săptămâni, rezolvându-se în săptămâni sau luni. Rareori, poate apărea o prezentare mai rapidă

asemănătoare unui accident vascular cerebral. Aproximativ 80% dintre pacienți au un curs clinic recidivant și remisiv de disfuncție episodică a SNC cu recuperare variabilă. Din restul de 20%, majoritatea urmează o evoluție clinică lent progresivă, în timp ce o mică minoritate are o varietate fulminantă care duce la moarte timpurie (vezi Fig. 26.27). Recidivele frecvente cu recuperare incompletă indică un prognostic prost pentru pacient. Unele cazuri mai ușoare au un interval de ani sau chiar decenii între atacuri, în timp ce în altele (în special dacă nevrita optică este manifestarea inițială) nu există recidivă a bolii. La unii indivizi, o fază de progresie secundară, cauzată de degenerarea axonală secundară, înlocuiește faza de recidivă și remisiune.

Există o serie de simptome și sindroame clinice care sugerează SM, care apar fie la prezentare, fie în cursul bolii (Caseta 26.54). Semnele fizice observate în SM sunt determinate de locul anatomic al demielinizării. Semnele combinate ale măduvei spinării și ale trunchiului cerebral sunt frecvente, deși pot fi găsite dovezi ale nevritei optice anterioare sub forma unui deficit pupilar aferent. Deficiența intelectuală semnificativă apare doar târziu în boală, când pierderea funcțiilor frontale și afectarea memoriei sunt frecvente.

Prognosticul pentru pacienții cu SM este dificil de prezis cu încredere, mai ales la începutul bolii. Aproximativ 15% dintre pacienți au un singur atac de demielinizare și nu suferă evenimente ulterioare, în timp ce cei cu SM recidivantă și remisiva experimentează, în medie, 1-2 evenimente la fiecare 2 ani. Aproximativ 5% dintre pacienți mor în decurs de 5 ani de la debutul bolii, în timp ce alții au un rezultat benign. Prognosticul este bun pentru pacienții cu nevrită optică și doar recidive senzoriale. În general, aproximativ o treime dintre pacienți sunt cu dizabilități până la punctul de a avea nevoie de ajutor pentru mers pe jos după 10 ani, iar această proporție crește la aproximativ o jumătate după 15 ani. S-ar părea probabil (deși acest lucru nu este încă dovedit) că medicamentele care modifică boala vor avea un efect asupra prognosticului viitor.

Investigatii

Nu există un singur test de diagnostic care să fie definitiv pentru SM, iar rezultatele investigației trebuie combinate cu tabloul clinic pentru a stabili un diagnostic (Caseta 26.55). Alte afecțiuni ar trebui excluse, iar investigațiile ar trebui să ofere sprijin pentru diagnostic, cu dovezi pentru o afecțiune inflamatorie cronică larg răspândită. În urma primului eveniment clinic, investigațiile pot ajuta prognosticul confirmând natura diseminată a bolii. RMN-ul este cea mai sensibilă tehnică de imagistică a leziunilor la nivelul creierului și măduvei spinării (Fig. 26.28) și în excluderea altor cauze care au provocat deficitul neurologic. Cu toate acestea, aparițiile RMN în SM pot fi confundate cu cele ale bolii vaselor mici sau ale vasculitei cerebrale, iar aceste diagnostice trebuie luate în considerare și excluse. Potențialele evocate vizuale (p. 1152) pot detecta leziuni silențioase clinic la până la 70% dintre pacienți, dar potențialele evocate auditive și somatosenzoriale au rareori valoare diagnostică.

LCR poate prezenta o pleocitoză limfocitară în faza acută și benzi oligoclonale de IgG la 70-90% dintre pacienți între atacuri. Benzile oligoclonale nu sunt specifice pentru SM și denotă

doar inflamație intratecală. Acestea pot apărea în alte tulburări, care ar trebui excluse prin examinare și alte investigații. Este important să excludem alte afecțiuni potențial tratabile, cum ar fi infecția, deficiența de vitamina B12 și compresia măduvei spinării.

26.54 Caracteristicile clinice ale sclerozei multiple

Prezentări comune ale sclerozei multiple

Nevrita optică

Simptome senzoriale recidivante/remisive

Leziune subacută nedureroasă a măduvei spinării

Sindromul acut al trunchiului cerebral

Pierderea subacută a funcției membrului superior (deficit de coloană dorsală)

Paralizia nervului cranian al 6-lea

Alte simptome și sindroame sugestive pentru

Demielinizarea SNC

Defect pupilar aferent și atrofie optică (nevrita optică anterioară)

Simptomul lui Lhermitte (furcături la nivelul coloanei vertebrale sau membrelor la flexia gâtului)

Parapareza progresivă necompresivă

Sindromul parțial Brown-Sequard (pag. 1221)

Oftalmoplegie internucleară cu ataxie

Tremor postural („rubral”, „Holmes”)

Nevralgie de trigemen (p. 1178) sub 50 de ani

Paralizie facială recurentă

Excludeți alte boli structurale și identificați plăcile de demielinizare

• Zona de imagine de implicare clinică (RMN, mielografie)

Demonstrați alte site-uri de implicare

Imagistica (RMN)

Potențiale vizuale evocate

Alte potențiale evocate

Demonstrați natura inflamatorie a leziunilor

examinarea LCR

Număr de celule

Electroforeza proteinelor (benzi oligoclonale)

Excludeți alte condiții

Radiografia toracică

Enzima de conversie a angiotensinei serice (ACE) - sarcoidoza

Serul B12

Anticorpi antinucleari - LES

Anticorpi antifosfolipidici

EBM 26.56 Corticosteroizi în scleroza multiplă

„Există dovezi care favorizează corticosteroizii (metilprednisolon) pentru exacerbările acute ale sclerozei multiple, dar există date insuficiente pentru a estima în mod fiabil efectul corticosteroizilor asupra prevenirii noilor exacerbări și asupra reducerii dizabilității pe termen lung”.

„În prezent, nu există dovezi că tratamentul cu corticosteroizi pe termen lung întârzie progresia dizabilității pe termen lung în scleroza multiplă”.

Filippini G, și colab. Corticosteroizi sau ACTH pentru exacerbările acute în scleroza multiplă. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2000, numărul 4. Art. nr.: CD001331.

Ciccone A, și colab. Corticosteroizi pentru tratamentul pe termen lung în scleroza multiplă. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2008, numărul 1. Art. nr.: CD006264.

Pentru mai multe informații: www.cochrane.org/cochrane-reviews

Terapii modificatoare ale bolii în

~ 1 scleroză multiplă

„Beta-interferonii au un efect modest asupra exacerbărilor și progresiei bolii în SM recidivantă-remisiva, dar nu împiedică dezvoltarea dizabilității fizice permanente în scleroza multiplă cu progresie lent”.

„Natalizumab reduce recăderile și invaliditatea la 2 ani în scleroza multiplă recidivantă-remisiva”.

Rice GP, et al. Interferon în scleroza multiplă recidivantă remitentă. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2001, numărul 4. Art. nr.: CD002002.

La Mantia L, et al. Interferon beta pentru scleroza multiplă secundar progresivă. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2011, numărul 1. Art. nr.: CD005181.

Pucci E, et al. Natalizumab pentru scleroza multiplă recidivantă remitentă. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2011, numărul 10. Art. nr.: CD007621.

Pentru mai multe informații: www.cochrane.org/cochrane-reviews

management

Managementul SM implică patru direcții diferite: tratamentul episodului acut, prevenirea recăderilor viitoare, tratamentul complicațiilor și managementul dizabilității pacientului.

Episodul acut

Într-o exacerbare a SM care pune în pericol funcția, pulsurile de steroizi în doze mari, administrate fie intravenos, fie oral, timp de 3-5 zile, vor scurta durata episodului acut (Caseta 26.56). Administrarea prelungită de steroizi nu modifică rezultatul pe termen lung și provoacă efecte adverse severe și, prin urmare, trebuie evitată. Pulsurile de steroizi pot fi administrate de până la trei ori pe an, dar utilizarea ar trebui să fie limitată la acele persoane cu deficite semnificative care pun în pericol funcția. Profilaxia pentru prevenirea apariției osteoporozei induse de steroizi (p. 1120) trebuie luată în considerare la pacienții care necesită mai multe cure de corticosteroizi.

Tratamentul modificator al bolii

În ciuda bazei sale imunitare, administrarea de steroizi pe termen lung, chimioterapii standard și imunoglobuline nu este practică sau utilă în SM stabilită. Acest lucru a motivat căutarea unor tratamente inovatoare imuno-active.

În SM recidivantă și remisivă, un număr tot mai mare de interferoni beta au fost utilizați pentru a reduce ratele de recidivă și pentru a îmbunătăți perspectivele pe termen lung. Proprietățile lor farmacologice tind să varieze, dar nu au existat dovezi bune care să separă clinic compușii autorizați. Interferonbeta subcutanat sau intramuscular reduce numărul de recăderi cu aproximativ 30%, cu un efect mic asupra dizabilității pe termen lung (caseta 26.57). Efectele pe termen lung sunt de obicei locale și trebuie căutată dezvoltarea de anticorpi; dezvoltarea lor ar trebui să excludă un tratament suplimentar pe termen lung. Alte tratamente sunt prezentate în Caseta 26.58.

Acetatul de glatiramer este o oligopeptidă administrată parenteral care poate acționa ca un antigen competitor, dar în plus crește numărul de celule T CD4 reglatoare în SM recidivantă-remisiva, contribuind astfel la reducerea ratelor de recidivă. Spre deosebire de alte tratamente imunomodulatoare utilizate pentru SM, anticorpii glatiramer nu blochează funcția și de fapt par să sporească eficacitatea.

Mitoxantrona a fost dezvoltată inițial ca agent chimioterapeutic și s-a demonstrat că scade rata de recădere în SM, precum și scăderea numărului de leziuni RMN și reducerea dizabilității cu utilizarea pe termen lung. Asemănarea sa cu doxorubicină se reflectă în efectele sale adverse, dintre care cel mai notabil este cardiotoxicitatea.

Natalizumab este un anticorp monoclonal la un antigen exprimat pe celulele T activate și monocite și a fost asociat cu o scădere dramatică a numărului de leziuni evidente la RMN, cu o scădere corespunzătoare a numărului de recăderi și reducerea leziunilor axonale. Rareori, anticorpii neutralizanți îi blochează eficacitatea și indică faptul că medicamentul trebuie retras. Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) a fost observată la unii pacienți tratați cu natalizumab. Cazurile ocazionale de limfom SNC și toxoplasmoză pot fi legate de consumul de droguri.

Au fost dezvoltate și alte tratamente imunomodulatoare mai noi, inclusiv fingolimod, care este derivat din metabolitul ascomicet ISP-1 (miriocină) și poate fi administrat pe cale orală. Sunt necesare studii suplimentare pentru a prezice ce tratament imun ar trebui încercat la ce pacienți.

Dietele speciale, inclusiv o dietă fără gluten sau suplimente de acid linoleic și terapia cu oxigen hiperbaric sunt populare în rândul pacienților, dar eficacitatea lor nu a fost încă dovedită.

Tratamentul simptomelor, complicațiilor și dizabilității

Tratamentele pentru complicațiile SM sunt rezumate în Caseta 26.59. Este important să se ofere pacienților o explicație atentă a naturii bolii și a rezultatului acesteia. Când și dacă apare dizabilitatea, pacienții și rudele lor au nevoie de sprijin adecvat. Asistentele medicale

de specialitate care lucrează într-o echipă multidisciplinară de profesioniști din domeniul sănătății sunt de mare valoare în gestionarea fazei cronice a bolii. Perioadele de kinetoterapie și terapie ocupațională pot îmbunătăți capacitatea funcțională la acei pacienți care devin invalidi și se poate oferi îndrumări privind acordarea de ajutoare la domiciliu, reducând handicapul. Îngrijirea vezicii urinare este deosebit de importantă. Urgența și frecvența pot fi tratate farmacologic (vezi Caseta 26.31, p. 1175), dar acest lucru poate duce la un grad de retenție cu un risc asociat de infecție. Retenția poate fi gestionată inițial prin cateterizare urinară intermitentă (efectuată de pacient, dacă este posibil), dar poate deveni necesar un cateter permanent. Disfuncția sexuală este o sursă frecventă de suferință. Sildenafilul sau tadalafilul ajută la impotența bărbaților, iar consilierea calificată și ajutoarele protetice sunt adesea benefice.

26.59 Tratamentul complicațiilor în scleroza multiplă

Consiliere: furnizarea de consiliere înainte de concepție este cea mai bună practică.

Riscul de recidivă: efectele endocrine asupra sistemului imunitar asigură că riscul de recidivă scade în timpul sarcinii.

Medicamente care modifică boala: riscul de teratogenitate înseamnă că, în mod ideal, toate medicamentele care modifică boala ar trebui oprite cu 6-8 săptămâni înainte de concepție și reluate după încetarea alăptării.

Rata de recidivă postpartum: revenirea activității sistemului imunitar înseamnă că cel mai mare risc de recidivă este în primul an după naștere.

Encefalomielita acută diseminată

Aceasta este o afecțiune acută monofazică demielinizantă în care există zone de demielinizare perivenoasă.

Caracteristici clinice

Durerea de cap, vărsăturile, pirexie, confuzia și meningismul pot prezenta caracteristici, adesea cu semne focale sau multifocale ale creierului și măduvei spinării. Pot apărea convulsii sau comă. O minoritate dintre pacienții care se recuperează au episoade suplimentare.

Investigatii

RMN-ul arată mai multe zone cu semnal ridicat într-un model similar cu cel al SM, deși adesea cu zone mari confluente de anomalie. LCR poate fi normal sau poate prezenta o

creștere a proteinelor și a limfocitelor (ocazional peste 100 x 106 celule/L); benzile oligoclonale pot fi găsite în episodul acut, dar, spre deosebire de SM, nu vor persista dincolo de recuperarea clinică. Tabloul clinic poate fi foarte asemănător cu o primă recidivă a SM.

management

Boala poate fi fatală în stadiile acute, dar altfel este autolimitată. Se recomandă tratamentul cu doze mari de metilprednisolon intravenos, folosind același regim ca pentru o recidivă a SM.

Mielita transversală

Mielita transversală este o afecțiune acută, de obicei monofazică, demielinizantă care afectează măduva spinării. De obicei, se crede că este de origine post-infecțioasă. Apare la orice varsta si se prezinta cu o parapareza subacuta cu nivel senzorial, insotita de dureri severe la nivelul gatului sau spatelui la debut. RMN-ul ar trebui să distingă acest lucru de o leziune externă care afectează măduva spinării. Examenul LCR arată pleocitoză celulară, adesea cu polimorfe la debut. Benzile oligoclonale sunt de obicei absente. Tratamentul este cu doze mari de metilprednisolon intravenos. Rezultatul este variabil: o treime au deficit static, o treime dezvoltă SM și o treime se recuperează fără recidivă ulterioară. Unele caracteristici clinice pot prezice dezvoltarea SM după mielita transversală (Caseta 26.61).

Risc crescut

Neuromielita optică

Neuromielita optică (cunoscută și sub numele de boala Devic) este apariția mielitei transversale și a nevritei optice bilaterale. Boala este recunoscută de mulți ani, în special în Asia. Majoritatea cazurilor sunt asociate cu un anticorp la un canal membranar neuronal, acvaporina 4. Dacă se observă modificări la RMN cerebral (aceasta este variabilă), acestea sunt de obicei leziuni cu semnal ridicat, limitate la regiunile periventriculare. Scanările RMN spinale arată leziuni care sunt de obicei mai lungi de trei segmente ale coloanei vertebrale (spre deosebire de leziunile mai scurte ale SM). Deficitele clinice tind să se recupereze mai puțin bine decât în SM, iar boala poate fi mai agresivă cu recăderi mai frecvente. Tratamentul cu agenți imunosupresori mai vechi, cum ar fi steroizi, azatioprină sau ciclofosfamidă și/sau plasmafereza pare să fie mai eficient decât în SM.

TULBURĂRI NEUROLOGICE PARANEOPLASICE

Boala neurologică poate apărea cu tumori maligne sistemice în absența metastazelor cerebrale. Acum se recunoaște că, în majoritatea acestor cazuri, producția de antigen în

corpul tumorii duce la dezvoltarea de anticorpi către părți ale SNC. Condițiile paraneoplazice sunt din ce în ce mai recunoscute, iar numărul de anticorpi identificați este, de asemenea, în creștere (Casele 26.62 și 26.63). Aceste sindroame sunt asociate în special cu carcinomul pulmonar cu celule mici, tumorile ovariene și limfoamele. În ser și/sau LCR se găsesc autoanticorpi, iar biopsia va evidenția un infiltrat limfocitar al țesutului neural afectat.

Prezentări clinice

Acestea sunt rezumate în Casetele 26.62 și 26.63. În majoritatea cazurilor, starea neurologică progresează destul de rapid în câteva luni, precedând boala malignă în aproximativ jumătate din cazuri. Gama de modele clinice este atât de largă încât boala paraneoplazică ar trebui luată în considerare în diagnosticul oricărui sindrom neurologic progresiv neobișnuit. Tulburările paraneoplazice ale sistemului nervos periferic afectează în special fanta sinaptică (p. 1141).

Investigatii si management

Prezența autoanticorpilor caracteristici în contextul unui tablou clinic suspect poate fi diagnostică. Tumora cauzatoare poate fi foarte mică și, prin urmare, CT a toracelui sau abdomenului sau scanarea PET poate fi necesară pentru a o găsi. Aceste investigații trebuie efectuate numai atunci când boala paraneoplazică a fost dovedită, mai degrabă decât atunci când este suspectată. LCR prezintă adesea un număr crescut de proteine și limfocite cu benzi oligoclonale.

Tratamentul este îndreptat către tumora primară. Ocazional, terapia de succes a tumorii este asociată cu ameliorarea sindromului paraneoplazic. O oarecare îmbunătățire poate apărea în urma administrării de imunoglobuline intravenoase.

26

26.62 Tulburări paraneoplazice ale sistemului nervos central

26.63 Tulburări paraneoplazice ale sistemului nervos periferic

BOLI NEURODEGENERATIVE

În timp ce SM este cea mai frecventă cauză de dizabilitate la tinerii din Marea Britanie, bolile vasculare și neurodegenerative sunt din ce în ce mai importante în viața ulterioară. Bolile neurodegenerative sunt unite în a avea un proces patologic care duce la moarte neuronală specifică, provocând simptome progresiv progresive care cresc în incidență la vârsta înaintată. Cauzele precise nu sunt încă cunoscute. Boala Alzheimer (p. 251) și boala Parkinson sunt cele mai frecvente.

Tulburările de mișcare prezintă o gamă largă de simptome. Ele pot fi genetice sau dobândite, iar cea mai importantă este boala Parkinson. Cele mai multe tulburări de mișcare sunt clasificate clinic, cu puține investigații de confirmare disponibile, în afară de cele cu o anomalie genetică cunoscută.

Boala Parkinson idiopatică

Parkinsonismul este un sindrom clinic caracterizat în principal prin bradikinezie (p. 1165), cu creșterea asociată

tonus (rigiditate), tremor și pierderea reflexelor posturale. Există multe cauze (caseta 26.64), dar cea mai frecventă este boala Parkinson (PD). PD are o incidență anuală de aproximativ 18/100 000 în Marea Britanie și o prevalență de aproximativ 180/100 000. Vârsta are o influență critică asupra incidenței și prevalenței, aceasta din urmă urcând la 300-500/100 000 după vârsta de 80 de ani. Vârsta medie de debut este de aproximativ 60 de ani, iar mai puțin de 5% dintre pacienți prezintă sub 40 de ani. Factorii genetici sunt din ce în ce mai recunoscuți și au fost identificate mai multe gene unice care provoacă parkinsonismul, deși acestea reprezintă doar o proporție foarte mică a cazurilor în ansamblu. A avea o rudă de gradul I cu PD conferă un risc de 2-3 ori mai mare de a dezvolta PD. Este o afectiune progresiva si incurabila, cu prognostic variabil. În timp ce simptomele motorii sunt cele mai frecvente caracteristici de prezentare, simptomele non-motorii (în special afectarea cognitivă, depresia și anxietatea) devin din ce în ce mai frecvente pe măsură ce boala progresează și reduc semnificativ calitatea vieții.

Fiziopatologia

Deși mutații în mai multe gene au fost identificate în câteva cazuri, la majoritatea pacienților cauza rămâne necunoscută. Descoperirea că metil-fenil-tetrahidropiridina (MPTP) a cauzat parkinsonism sever la tinerii consumatori de droguri a sugerat că PD ar putea fi cauzată de o toxină de mediu, dar niciuna nu a fost identificată în mod convingător. Semnele patologice ale PD sunt epuizarea neuronilor dopaminergici pigmentați din substanța nigra și prezența a-sinucleinei și a altor incluziuni proteice în celulele negre (corpii Lewy - Fig. 26.29). Se crede că factorii de mediu sau genetici modifică proteina a-sinucleină, făcând-o toxică și conducând la formarea corpului Lewy în celulele nigrale. Corpii Lewy se găsesc și în ganglionii bazali, trunchiul cerebral și cortexul și cresc odată cu progresia bolii. PD este recunoscută ca sinucleinopatie alături de atrofia multiplă și demență cu corpi Lewy. Pierderea neurotransmisiei dopaminergice este responsabilă pentru multe dintre caracteristicile clinice.

Fig. 26.29 Boala Parkinson. Putere mare (x 400) a substanței negre a unui pacient cu boala Parkinson care prezintă corp Lewy clasic (hematoxilină și eozină).

Caracteristici clinice

Simptomele non-motorii, inclusiv reducerea simțului mirosului (hiposmie), constipația și tulburările comportamentale ale somnului REM (RBD), pot preceda cu mulți ani dezvoltarea

caracteristicilor motorii tipice, dar pacienții sunt rareori prezenti în acest stadiu. Simptomele motorii sunt aproape întotdeauna inițial asimetrice. Semnul distinctiv este bradikinezia, care duce la simptome clasice, cum ar fi scrisul de mână din ce în ce mai mic, dificultăți de a lega șireturile sau de a nasturi și dificultăți de răsturnare în pat. Tremorul este o caracteristică precoce, dar poate să nu fie evident la cel puțin 20% dintre persoanele cu PD. Este de obicei un tremor de repaus unilateral (p. 1165) care afectează membrele, maxilarul și bărbia, dar nu și capul. La unii pacienți, tremorul rămâne simptomul dominant timp de mulți ani. Rigiditatea provoacă rigiditate și o postură îndoită. Deși reflexele de redresare posturală sunt afectate la începutul bolii, căderile tind să nu apară decât mai târziu. Pe măsură ce boala avansează, vorbirea devine mai blândă și neclară. Există o serie de anomalii la examenul neurologic (caseta 26.65).

Deși caracteristicile sunt inițial unilaterale, implicarea bilaterală graduală evoluează în timp. Cogniția este cruțată la începutul bolii; dacă este afectată, ar trebui să declanșeze luarea în considerare a diagnosticelor alternative, cum ar fi demența cu corpi Lewy.

Simptome non-motorii

Unele simptome non-motorii (SNM) preced cu mulți ani apariția unor simptome mai tipice (vezi mai sus). Depresia sau anxietatea pot prezenta, de asemenea, caracteristici ale PD. Pentru majoritatea pacienților, totuși, SMN devine din ce în ce mai frecventă și invalidantă pe măsură ce PD progresează. Deficiența cognitivă, inclusiv demența, este simptomul cel mai probabil să afecteze calitatea vieții pacienților și îngrijitorilor acestora. Estimările frecvenței demenței variază de la 30 la 80%, în funcție de definiții și durata urmăririi. Alte SMN supărătoare includ alte caracteristici neuropsihiatrice (anxietate, depresie, apatie, halucinoză/psihoză), tulburări de somn și hipersomnolență, oboseală, durere, tulburări sfincterului și constipație, probleme sexuale (insuficiență erectilă, pierderea libidoului sau hipersexualității) și salivare.

Investigatii

Diagnosticul este clinic. Imagistica structurală (CT sau RMN) este de obicei normală pentru vârstă și, prin urmare, este rareori de ajutor,

Semne fizice în boala Parkinson

Față fără expresie (hipomimie)

Vorbire moale, rapidă, neclară (disfonie)

Mers

Încet pentru a începe să meargă (eșecul aprinderii mersului)

Lungimea pasului rapid, scurt, tendință de scurtare (festinație)

Tremor

Repaus (3—4 Hz, amplitudine moderată): cel mai frecvent

Asimetric, de obicei primul în braț/mână („rularea pastilelor”)

Poate afecta picioarele, maxilarul și bărbia, dar nu și capul

Intermitent, prezent în repaus, adesea abolit pentru scurt timp prin mișcarea membrului, exacerbat prin mers

Posturală (6-8 Hz, amplitudine moderată)

Prezenți-vă imediat la întinderea brațelor

Tremor reamergent (3-4 Hz, amplitudine moderată)

Inițial fără tremur la întinderea brațelor, tremurul de repaus reapare după câteva secunde

Rigiditate

Tip roată dințată, mai ales membrele superioare (din cauza tremurului suprapus rigidității)

Tip conductă de plumb

Akinezia (trăsătură fundamentală)

Incetinirea miscarii

Oboseală și scăderea dimensiunii mișcărilor repetitive

Constatări normale (dacă anormale, luați în considerare alte cauze)

Putere, reflexe profunde ale tendonului, răspunsuri plantare

Mișcările ochilor

Examen senzorial și cerebelos

deși poate susține o cauză vasculară suspectată. Imagistica dopaminergică funcțională (SPECT sau PET) este anormală, chiar și în stadii incipiente (Fig. 26.30), dar nu face diferența între diferitele forme de parkinsonism degenerativ (vezi Caseta 26.64) și, prin urmare, nu este specifică pentru PD. La pacienții mai tineri, investigațiile specifice pot fi adecvate (de exemplu, excluderea bolilor Huntington și Wilson). Unii pacienți cu antecedente familiale ar putea dori să ia în considerare testarea genetică, deși rolul consilierii genetice este incert în prezent.

management

Terapie medicamentoasă

Tratamentul medicamentos pentru PD rămâne mai degrabă simptomatic decât curativ și nu există dovezi că vreunul dintre medicamentele disponibile în prezent este neuroprotector. Levodopa (LD) rămâne cel mai eficient tratament disponibil, dar alți agenți includ agoniștii dopaminergici, anticolinergicele, inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO)-B și catecol-O-metil-transferazei (COMT) și amantadina. Dezbaterea continuă despre când să începeți tratamentul și cu ce medicament. În general, majoritatea specialiștilor recomandă inițierea tratamentului atunci când simptomele au un impact asupra vieții de zi cu zi; dacă este mai bine să începeți cu LD, un agonist dopaminergic sau IMAO-B rămâne neclar, dar majoritatea acceptă că cel mai eficient, cel mai bine tolerat și cel mai ieftin medicament este LD. Multe simptome motorii, cum ar fi tremor, îngheț, cădere, căderea capului și flexia anormală, sunt destul de rezistente la tratament. Unele SMN, cum ar fi anxietatea sau depresia, pot răspunde la tratamente medicamentoase sau nemedicamentoase. În Marea Britanie, rivastigmina este autorizată pentru utilizare în demența asociată PD, deși efectul său este în cel mai bun caz modest. Multe alte NMS sunt rezistente la tratament. Declarațiile bazate pe dovezi cu privire la diagnosticul și managementul medicamentos al PD sunt enumerate în Caseta 26.66.

Levodopa. LD este precursorul dopaminei. Atunci când este administrat oral, mai mult de 90% este decarboxilat la dopamină periferic în tractul gastrointestinal și vasele de sânge și doar o mică parte ajunge la creier. Această conversie periferică este responsabilă pentru frecvența mare a efectelor adverse și, pentru a evita acest lucru, LD este combinată cu un inhibitor de dopa decarboxilază (DDI); inhibitorul nu traversează bariera hemato-encefalică, evitând astfel blocarea nedorită a decarboxilării în creier. Două DDI, carbidopa și benserazidă, sunt disponibile ca preparate combinate cu LD, ca Sinemet® și, respectiv, Madopar®.

LD este cel mai eficient la ameliorarea akineziei și rigidității; răspunsul la tremor este adesea mai puțin satisfăcător și nu are niciun efect asupra multor simptome motorii (postură, îngheț) și non-motorii. Eșecul achineziei/rigidității de a răspunde la DL 1000 mg/zi ar trebui să determine reconsiderarea diagnosticului. Deși există versiuni ale LD cu eliberare controlată, acestea sunt de obicei cel mai bine rezervate pentru utilizare peste noapte, deoarece biodisponibilitatea lor variabilă le face dificil de utilizat pe tot parcursul zilei. Madopar® este disponibil și sub formă de tabletă dispersabilă pentru un efect mai rapid.

Efectele adverse includ hipotensiune arterială posturală, greață și vărsături, care pot fi compensate de domperidonă. LD poate exacerba sau declanșa halucinații, iar comportamentul anormal de căutare a LD poate apărea mai puțin frecvent

EBM 26.66 Managementul bolii Parkinson

Tratament precoce

„Pacienții cu PD precoce pot fi luați în considerare pentru tratament cu:

levodopa plus inhibitor de dopa decarboxilază sau

agonişti dopaminergici orali sau transdermici sau

inhibitori de monoaminoxidază B.'

„Agoniştii dopaminergici derivaţi din ergot nu trebuie utilizaţi ca tratament de primă linie”.

„Medicamentele anticolinergice nu trebuie utilizate ca tratament de primă linie”.

Fluctuațiile motorii

Fluctuațiile motorii pot fi tratate fie cu inhibitori ai monoaminooxidazei B, fie cu agonişti dopaminergici.

„Agoniştii dopaminergici pot fi utilizaţi pentru a gestiona complicațiile motorii la pacienţii cu PD avansat. Agoniştii non-ergot sunt preferaţi agoniştilor ergot.'

„Pot fi utilizate intermitente sau perfuzii de apomorfină subcutanată pentru a gestiona PD avansată”.

Inhibitorii de catecol-O-metil-transferaza (COMT) pot fi utilizați pentru a reduce timpul de oprire la pacienții cu PD avansat.

SIGN 113. Diagnosticul și managementul farmacologic al bolii Parkinson, 2010.

Pentru mai multe informații: www.sign.ac.uk

(sindrom de dereglare dopaminică) în care pacientul ia doze excesive de LD.

Pe măsură ce PD progresează, răspunsul la LD devine mai puțin previzibil la mulți pacienți, ceea ce duce la fluctuații motorii. Această deteriorare la sfârșitul dozei se datorează pierderii progresive a capacității de stocare a dopaminei prin scăderea numărului de neuroni striatonigrali. Mișcările involuntare induse de LD (dischinezie) pot apărea ca fenomen de doză de vârf sau ca fenomen bifazic (care are loc atât în faza de acumulare, cât și în faza de uzură). Fluctuațiile mai complexe se prezintă ca schimbări bruște, imprevizibile ale răspunsului, în care perioadele de parkinsonism (fazele „off”) alternează cu o mobilitate îmbunătățită, dar cu diskinezii (fazele „on”). Managementul complicațiilor motorii este dificil; Efectele de depreciere pot răspunde la creșterea dozei sau a frecvenței LD sau la adăugarea unui inhibitor COMT (vezi mai jos). Fluctuațiile mai complexe pot fi îmbunătățite prin adăugarea de agoniști de dopamină (inclusiv perfuzia continuă de apomorfină), utilizarea LD intrajejunală printr-o jejunostomie endoscopică percutanată sau implantarea unui stimulator cerebral profund.

Agoniști ai receptorilor dopaminergici. Introduși inițial în speranța de a întârzia inițierea LD și, astfel, de a întârzia complicațiile motorii, sunt disponibili câțiva agoniști dopaminergici care pot fi administrați oral, transdermic sau subcutanat (Caseta 26.67).

Agoniştii derivaţi din ergot nu mai sunt recomandaţi din cauza efectelor fibrotice rare, dar grave. Cu excepția apomorfinei, toți agoniștii sunt considerabil mai puțin puternici decât LD în ameliorarea parkinsonismului, au mai multe efecte adverse (greață, vărsături, confuzie și halucinații, tulburări de control al impulsurilor) și sunt mai scumpi. Rolul lor în managementul PD (monoterapia sau adjuvant) rămâne incert,

26,67 Agonişti ai dopaminei*

Derivat din ergot

Bromocriptina

Lisuridă

Pergolidă

Cabergoline

Nederivat din ergot

Ropinirol

Pramipexol

Rotigotină (plasture transdermic)

Apomorfina (subcutanat)

*Oral, dacă nu se specifică altfel.

și se acumulează dovezi care sugerează că utilitatea lor ca monoterapie inițială este de scurtă durată.

inhibitori MAOI-B. Monoaminoxidaza de tip B facilitează descompunerea excesului de dopamină în sinapsă. În PD sunt utilizați doi inhibitori: selegilina și rasagilina. Efectele ambelor sunt modeste, deși de obicei bine tolerate. Nici unul nu este neuroprotector, în ciuda speranțelor inițiale.

inhibitori COMT. Catecol-O-metil-transferaza (împreună cu dopa decarboxilaza) este implicată în descompunerea periferică a LD. Sunt disponibili doi inhibitori: entacapona și tolcaponă (care inhibă și COMT central). Entacapone are un efect modest și este cel mai util pentru eliminarea timpurie. Este disponibil fie ca o singură tabletă luată cu

fiecare doză de LD/DDI, fie ca o combinație de comprimate cu LD și DDI. Tolcapona mai puternică este mai puțin utilizată din cauza hepatotoxicității rare, dar grave.

amantadină. Acesta are un efect ușor, de obicei de scurtă durată asupra bradikineziei și este rareori utilizat, cu excepția cazului în care pacienții nu pot tolera alte medicamente. Este folosit mai frecvent ca tratament pentru dischineziile induse de LD, deși din nou beneficiul este modest și de scurtă durată. Efectele adverse includ livedo reticularis, edem periferic, confuzie și alte efecte anticolinergice. Medicamente anticolinergice. Acestea au fost tratamentul principal pentru PD înainte de introducerea LD. Rolul lor acum este limitat de lipsa de eficacitate (în afară de un efect asupra tremorului uneori) și de efectele adverse, inclusiv gura uscată, vedere încețoșată, constipație, retenție urinară, confuzie și halucinoză. Sunt disponibile mai multe anticolinergice, inclusiv trihexifenidil (benzhexol) și orfenadrina.

Chirurgie

Neurochirurgia distructivă a fost folosită în mod obișnuit înainte de introducerea LD. În ultimii 20 de ani, chirurgia stereotactică a apărut și cel mai frecvent implică stimularea creierului profund (DBS), mai degrabă decât abordarea distructivă a erelor anterioare. Au fost identificate diverse ținte, inclusiv talamusul (deși acest lucru este eficient doar pentru tremor), globus pallidus și nucleul subtalamic. DBS este de obicei rezervat pacienților cu tremor refractar medical sau fluctuații motorii, iar selecția atentă a pacientului este vitală pentru succes. Livrarea intracraniană a grefelor fetale sau a factorilor de creștere specifici rămâne experimentală.

Kinetoterapie, terapie ocupațională și logopedie

Pacienții din toate etapele PD beneficiază de fizioterapie, care ajută la reducerea rigidității și corectează postura anormală. Terapeuții ocupaționali pot oferi echipamente pentru a ajuta la depășirea limitărilor funcționale, cum ar fi șine pentru scări și toaletă și echipamente de baie. Terapia logopedică poate ajuta acolo unde disartria și disfonia interferează cu comunicarea și, de asemenea, pot fi oferite sfaturi celor cu disfagie cu privire la utilizarea dietelor cu texturi modificate. Ca și în cazul multor tulburări neurologice complexe, pacienții cu PD ar trebui, în mod ideal, să fie gestionați de o echipă multidisciplinară, inclusiv asistente medicale de specialitate PD.

Alte sindroame parkinsoniene

Boala cerebrală și parkinsonismul indus de medicamente sunt cele mai frecvente cauze alternative ale parkinsonismului (vezi Caseta 26.64). Există mai multe afecțiuni degenerative care cauzează parkinsonismul, inclusiv atrofia multiplă a sistemului, paralizia supranucleară progresivă și degenerarea corticobazală. De obicei, au o progresie mai rapidă decât PD și tind să fie rezistente la tratamentul cu LD. Sunt definite patologic și identificarea

în timpul vieții este dificilă. Există și alte afecțiuni care se pot manifesta rar ca parkinsonism, inclusiv bolile Huntington și Wilson.

Atrofie multiplă a sistemului

Atrofia multiplă a sistemelor (MSA) este caracterizată prin parkinsonism, insuficiență autonomă și simptome cerebeloase, predominând fie parkinsonismul (MSA-P), fie caracteristicile cerebeloase (MSA-C). Este mult mai puțin frecventă decât PD, cu o prevalență de aproximativ 4/100 000. Deși distincția precoce între PD și MSA-P poate fi dificilă, căderile precoce, instabilitatea posturală și lipsa de răspuns la LD sunt indicii. Semnul patologic este incluziunile citoplasmatice gliale care conțin a-sinucleină, găsite în ganglionii bazali, cerebel și cortexul motor. Managementul este simptomatic și prognosticul este mai puțin bun decât pentru PD, cu supraviețuire medie de la debutul simptomelor de mai puțin de 10 ani și dizabilitate precoce. Cunoașterea este păstrată.

Paralizie supranucleară progresivă

Paralizia supranucleară progresivă (PSP) se prezintă cu parkinsonism simetric, tulburări cognitive, căderi precoce și simptome bulbare. Tulburarea caracteristică a mișcării ochilor, cu sacade verticale încetinite care duce la afectarea privirii în sus și în jos, poate dura ani să apară. PSP are caracteristici patologice diferite, fiind asociat cu acumularea anormală a proteinelor tau (t) și degenerarea substanței negre, a nucleului subtalamic și a creierului mijlociu. Prin urmare, este mai degrabă o tauopatie decât o sinucleinopatie. Prevalența este de aproximativ 5/100 000, cu supraviețuirea medie similară cu cea din MSA. Nu există tratament, iar parkinsonismul de obicei nu răspunde la LD.

Degenerescenta corticobazala

Degenerarea corticobazală (CBD) este mai puțin frecventă decât MSA sau PSP, iar manifestările clinice sunt variabile, incluzând parkinsonismul, distonia, mioclonia și fenomenul „membrul străin”, prin care un membru (de obicei superior) se mișcă sau interferează cu celălalt membru fără control conștient aparent. Simptomele corticale, în special apraxia, sunt frecvente și pot fi singurele caracteristici în unele cazuri, inclusiv demența. O serie de alte boli se pot prezenta cu un sindrom corticobazal, inclusiv alte demențe. CBD este o tauopatie cu depunere larg răspândită în tot creierul și are rate de supraviețuire similare cu MSA și PSP.

boala lui Wilson

Aceasta este o tulburare autosomal recesivă care provoacă un defect al metabolismului cuprului (p. 973). Este o cauză tratabilă a diferitelor tulburări de mișcare, inclusiv tremor, distonie, parkinsonism și ataxie; pot apărea și simptome psihiatrice. Wilson ar trebui să fie întotdeauna exclusă la pacienții mai tineri care prezintă orice tulburare de mișcare.

boala Huntington

Boala Huntington (HD) este o tulburare autosomal dominantă, care apare de obicei la adulți, dar ocazional la copii. Se datorează expansiunii unei repetiții trinucleotide CAG în gena Huntingtin de pe cromozomul 4 (p. 65). Boala demonstreaza frecvent fenomenul de anticipare, in care apare o varsta mai frageda la debut pe masura ce boala se transmite de la generatii la rand, datorita extinderii progresive a repetarii. Prevalența este de aproximativ 4-8/100 000.

Caracteristici clinice

HD se prezintă de obicei cu o tulburare progresivă de comportament, mișcări anormale (de obicei coree) și tulburări cognitive care duc la demență. Debutul sub 18 ani este rar, dar pacienții pot prezenta mai degrabă parkinsonism decât coree („varianta Westphal"). Există întotdeauna o istorie familială, deși aceasta poate fi ascunsă.

Investigatii si management

Diagnosticul este confirmat prin testare genetică; Sunt disponibile teste pre-simptomatice pentru alți membri ai familiei, dar trebuie precedate de consiliere adecvată (p. 67). Imagistica creierului poate arăta atrofie caudată, dar nu este un test de încredere. Există o serie de imitații HD.

Managementul este simptomatic. Coreea poate răspunde la neuroleptice precum risperidona sau sulpirida sau la alte medicamente precum tetrabenazina. Depresia și anxietatea sunt frecvente și pot fi ajutate de medicamente.

ataxii

Ataxiile sunt un grup eterogen de tulburări moștenite și dobândite, care se prezintă fie cu ataxie pură, fie în asociere cu alte caracteristici neurologice și non-neurologice. Diferența este larg (casetele 26.68 și 26.69), iar diagnosticul este ghidat de vârsta de debut, evoluție și caracteristicile clinice. O proporție semnificativă de cazuri rămân idiopatice în ciuda investigațiilor.

Ataxiile ereditare sunt un grup de tulburări ereditare în care apar modificări degenerative la diferite

extinde în cerebel, trunchi cerebral, tracturi piramidale, tracturi spinocerebeloase și nervii optici și periferici și care influențează manifestările clinice. Debutul variază de la copilărie până la vârsta adultă, cu moștenire recesivă, legată de sex sau dominantă (vezi Caseta 26.69). În timp ce anomalia genetică a fost identificată pentru unii, permițând testarea diagnostică, acest lucru nu este în prezent cazul pentru multe dintre ataxiile ereditare.

Tulburări de tremor

Tremorul (p. 1165) este o caracteristică a multor tulburări, dar cele mai importante sindroame clinice sunt PD, tremor esențial, tremor indus de medicamente (caseta 26.70) și tremurături funcționale (psihogenice).

Tremor esențial

Aceasta are o prevalență de aproximativ 300/100 000 și poate prezenta un model dominant de moștenire, deși până acum nu au fost identificate gene. Se poate prezenta la orice vârstă cu un tremor bilateral al brațului (8-10 Hz), rar în repaus, dar tipic cu mișcarea. Capul și vocea pot fi implicate. Tremorul se ameliorează la aproximativ 50% dintre pacienții cu cantități mici de alcool. Nu există teste specifice și ar trebui să fie diferențiat de alte sindroame de tremor, inclusiv tremor distonic. Betablocantele și primidona sunt uneori de ajutor, iar DBS al talamusului este un tratament eficient pentru cazurile severe.

Ataxii moștenite

Model de moștenire	Vârsta de debut	Caracteristici clinice

26.71 Caracteristicile clinice ale bolii neuronului motor

De obicei, după vârsta de 50 de ani

Foarte mai puțin frecvente înainte de vârsta de 30 de ani

Afectează bărbații mai frecvent decât femeile

Simptome

Slăbiciune musculară a membrelor, crampe, ocazional fasciculație

• Tulburări de vorbire/deglutiție (disartrie/disfagie)

Distonie

Distonia se caracterizează printr-o creștere focală a tonusului care afectează mușchii membrelor sau trunchiului. Poate fi o caracteristică a unui număr de afecțiuni neurologice (PD, boala Wilson) sau poate apărea secundar leziunilor cerebrale (traumă, accident vascular cerebral) sau medicamente (sindroame tardive). Distonia apare, de asemenea, ca o tulburare primară. La debutul copilăriei, cauza este de obicei genetică, iar distonia este generalizată, dar debutul la adult este de obicei focal; exemplele includ un gât răsucit (torticolis), clipirea repetitivă (blefarospasm) sau tremor. Simptomele specifice sarcinii (de

exemplu, crampele scriitorului, distonia muzicianului) sunt adesea distonice. Tratamentul este dificil, dar injecțiile cu toxină botulină sau DBS pot fi utile.

Spasm hemifacial

Aceasta se manifestă, de obicei, după vârsta mijlocie, cu zvâcniri intermitente în jurul unui ochi, răspândindu-se ipsilateral la alți mușchi faciali. Spasmele sunt exacerbate de vorbit, mâncat și stres. Spasmul hemifacial este de obicei idiopatic (în mod similar cu nevralgia trigemenului, s-a sugerat că se datorează unei anse arteriale aberante care irită nervul 7 chiar în afara puțului), dar poate fi simptomatic și secundar leziunilor structurale sau SM. Tratamentul medicamentos nu este eficient, dar injecțiile cu toxină botulină în mușchii afectați ajută, deși acestea trebuie de obicei repetate la fiecare 3 luni sau cam așa ceva. În cazurile refractare, poate fi luată în considerare decompresia microvasculară.

Boala neuronului motor

Boala neuronului motor (MND) este o afecțiune neurodegenerativă cauzată de pierderea neuronilor motori superiori și inferiori din măduva spinării, nucleii nervilor cranieni și cortexul motor. Incidența anuală este de aproximativ 2/100 000, cu o prevalență de aproximativ 7/100 000. Majoritatea cazurilor sunt sporadice, dar între 5 și 10% dintre cazuri sunt familiale. Anomaliile genei superoxid dismutază (SOD1) reprezintă aproximativ 20% din astfel de cazuri, iar recent o secvență repetă extinsă în gena C9ORF72 de pe cromozomul 9 a fost asociată cu MND și demența frontotemporală. Cea mai comună formă de MND este scleroza amiotrofică (ALS) și mulți folosesc termenii MND și ALS în mod interschimbabil. ALS se caracterizează printr-o combinație de semne ale neuronului motor superior și inferior; există mai rare, mai pure, motorii inferioare (atrofie musculară progresivă) sau superioare (scleroză laterală progresivă).

Semne

Pierderea și fascicularea mușchilor

Slăbiciune a mușchilor membrelor, limbii, feței și palatului

Afectarea tractului piramidal, provocând spasticitate, reflexe tendinoase exagerate, răspunsuri plantare extensoare

Mușchii oculari externi și sfincterii rămân de obicei intacte

Fără deficit senzorial obiectiv

Curs

• Simptomele încep adesea focal într-o singură parte și se răspândesc treptat, dar fără încetare pentru a deveni larg răspândite

Atrofie musculară progresivă

Predominant neuronii motori spinali afectaţi

Slăbiciune și pierdere a mușchilor distali ai membrelor la început

Fascicularea mușchilor • Reflexele tendinoase pot fi absente

Paralizie bulbară progresivă

Implicarea precoce a limbii, palatului și mușchilor faringieni

Disartrie/disfagie

Pierderea și fascicularea limbii

Pot fi prezente și semne piramidale

Scleroza laterală amiotrofică (ALS)

Combinație de pierdere musculară distală și proximală și slăbiciune, fasciculație

Spasticitate, reflexe exagerate, extensori plantari

Urmează în cele din urmă paralizia bulbară și pseudobulbară

Caracteristicile tractului piramidal pot predomina

variantele neuronale ale MND. Vârsta medie de debut este de 65 de ani, 10% prezentându-se înainte de 45 de ani.

Caracteristici clinice

MND se prezintă de obicei focal, fie cu debutul membrelor (de exemplu căderea piciorului), fie cu simptome bulbare; debutul respirator este rar, dar insuficienta respiratorie este un eveniment terminal comun. Simptomele senzoriale, autonome și vizuale nu apar, deși crampele sunt frecvente (caseta 26.71). Examinarea evidențiază o combinație de semne ale neuronilor motori inferiori și superiori (de exemplu, reflexe rapide în mușchii irosați, fasciculați) fără implicare senzorială (Caseta 26.72). Deficiența cognitivă este subrecunoscută în MND: până la 50% vor avea o deficiență în principal executivă la testarea formală, iar aproximativ 10% dezvoltă o demență frontotemporală (FTD). Aproximativ 10% dintre pacienții care se prezintă cu DFT vor dezvolta SLA în câțiva ani de la debutul demenței. MND este progresiv progresiv și până la 50% mor în decurs de 2 ani de la diagnostic.

Investigatii

Caracteristicile clinice sunt adesea tipice, dar diagnosticele alternative ar trebui excluse. Excluderea cauzelor tratabile, cum ar fi neuropatia motorie multifocală mediată imun cu bloc de conducere (p. 1224) și mieloradiculopatia cervicală, este esențială. Analizele de sânge sunt de obicei normale, cu excepția unei creatin kinaze ușor crescute. Studiile de conducere nervoasă senzorială și motorie sunt normale, dar poate exista o reducere a amplitudinii potențialelor de acțiune motorie din cauza pierderii axonale. Electromiografia va confirma de obicei trăsăturile tipice ale denervației și re-inervației pe scară largă. Analiza lichidului spinal nu este de obicei necesară. Testarea ADN-ului poate deveni mai importantă pe măsură ce factorii genetici devin mai clari.

management

Pacienții ar trebui gestionați în cadrul unui serviciu multidisciplinar, incluzând kinetoterapeuți, terapeuți logopezi și ocupaționali, dieteticieni, suport ventilator și alimentar și echipe de îngrijire paliativă, cu aport neurologic și respirator. Riluzolul este autorizat pentru SLA, dar are doar un efect modest (caseta 26.73). Suportul ventilator neinvaziv și/sau alimentația prin gastrostomie percutanată pot îmbunătăți calitatea vieții la pacienții selectați. Accesul rapid la echipele de îngrijiri paliative este esențial pentru pacienți pe măsură ce intră în stadiile terminale ale MND.

EBM Tratamente eficiente pentru
scleroza laterală Vl amiotrofică/boala neuronului motor

„Riluzolul 100 mg pe zi este rezonabil de sigur și poate prelungi supraviețuirea medie cu aproximativ 2-3 luni la pacienții cu SLA". „Ventilația non-invazivă prelungește în mod semnificativ supraviețuirea și îmbunătățește sau menține calitatea vieții la persoanele cu SLA. Supraviețuirea și unele măsuri ale calității vieții s-au îmbunătățit semnificativ în subgrupul de persoane cu o funcție bulbară mai bună, dar nu și la cei cu insuficiență bulbară severă.

Radunovic A, și colab. Ventilație mecanică pentru scleroza laterală amiotrofică/boala neuronului motor. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2009, numărul 4. Art. nr.: CD004427.

Miller RG, și colab. Riluzol pentru scleroza laterală amiotrofică (ALS)/boala neuronului motor (MND). Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2012, numărul 3. Art. nr.: CD001447.

Pentru mai multe informații: www.cochrane.org/cochrane-reviews

Atrofie musculară spinală

Acesta este un grup de afecțiuni determinate genetic care afectează neuronii motori inferiori spinali și cranieni, caracterizate prin pierdere proximală și distală, fasciculație și slăbiciune a mușchilor. Implicarea este de obicei simetrică, dar ocazional apar forme

localizate. Cu excepția formei infantile, progresia este lentă și prognosticul mai bun decât pentru MND.

INFECȚII ALE SISTEMULUI NERVOS

Caracteristicile clinice ale infectiilor sistemului nervos depind de localizarea infectiei (meningele sau parenchimul creierului si maduvei spinarii), de organismul cauzator (virus, bacterie, ciuperca sau parazit) si daca infectia este acuta sau cronica.

Infecțiile majore ale sistemului nervos sunt enumerate în Caseta 26.74. Frecvența acestora variază geografic. Infecțiile helmintice, cum ar fi cisticercoza și boala hidatică și infecțiile cu protozoare sunt descrise în Capitolul 13.

Meningita

Infecția acută a meningelor prezintă o combinație caracteristică de pirexie, cefalee și meningism. Meningismul constă în cefalee, fotofobie și rigiditate a gâtului, adesea însoțite de alte semne de iritație meningeală, inclusiv semnul Kernig (extensia la nivelul genunchiului cu articulația șoldului flectată provoacă spasm la nivelul mușchilor ischio-jambierii) și semnul Brudzinski (flexia pasivă a gâtului provoacă flexia șoldurilor). Meningismul nu este specific meningitei și poate apărea la pacienții cu hemoragie subarahnoidiană. Severitatea caracteristicilor clinice variază în funcție de organismul cauzator, la fel ca și prezența altor caracteristici, cum ar fi o erupție cutanată. Anomaliile din LCR (vezi Caseta 26.5, p. 1154) sunt importante pentru a distinge cauza meningitei. Cauzele meningitei sunt enumerate în Caseta 26.75.

Meningita virala

Virușii sunt cea mai frecventă cauză a meningitei, de obicei ducând la o boală benignă și autolimitată, care nu necesită o terapie specifică. Este mult mai puțin grav

decât meningita bacteriană, cu excepția cazului în care există encefalită asociată (ceea ce este rar). O serie de virusuri pot provoca meningită (vezi Caseta 26.75), cele mai frecvente fiind enterovirusurile. Acolo unde nu se utilizează imunizarea specifică, virusul oreionului este o cauză comună.

Caracteristici clinice

Meningita virală apare în principal la copii sau adulți tineri, cu debut acut de cefalee și iritabilitate și dezvoltarea rapidă a meningismului. Cefaleea este de obicei cea mai severă caracteristică. Poate exista o pirexie mare, dar semnele neurologice focale sunt rare.

Investigatii

Diagnosticul se pune prin puncție lombară. LCR conține de obicei un exces de limfocite, dar nivelurile de glucoză și proteine sunt de obicei normale; nivelul de proteine poate fi crescut.

Este extrem de important să se verifice dacă pacientul nu a primit antibiotice (din orice cauză) înainte de puncția lombară, deoarece această imagine poate fi întâlnită și în meningita bacteriană parțial tratată.

management

Nu există un tratament specific și afecțiunea este de obicei benignă și autolimitată. Pacientul trebuie tratat simptomatic într-un mediu liniştit. Recuperarea are loc de obicei în câteva zile, deși o pleocitoză limfocitară poate persista în LCR. Meningita poate apărea, de asemenea, ca o complicație a unei infecții virale sistemice, cum ar fi oreionul, rujeola, mononucleoza infecțioasă, herpes zoster și hepatita. Indiferent de virus, recuperarea completă fără terapie specifică este regula.

Meningita bacteriana

Multe bacterii pot provoca meningită, dar modelele geografice variază, la fel ca și sensibilitatea legată de vârstă (caseta 26.76).

Meningita bacteriană face de obicei parte dintr-o boală bacteriemică, deși răspândirea directă de la un focar adiacent al infecției la ureche, fractura craniului sau sinusul poate fi cauzatoare. Antibioticele au făcut acest lucru mai puțin frecvent, dar mortalitatea și morbiditatea rămân semnificative. Un factor important în determinarea prognosticului este diagnosticul precoce și inițierea promptă a terapiei adecvate. Meningococul și alte cauze comune ale meningitei sunt comensale normale ale tractului respirator superior. Tulpinile noi și potențial patogene sunt achiziționate pe calea aerului, dar este necesar un contact strâns. Epidemiile de meningită meningococică apar în special în condiții de viață înghesuite sau unde clima este caldă și uscată. Organismul invadează prin rinofaringe, producând septicemie și ducând la meningită.

Fiziopatologia

Meningococul (Neisseria meningitidis) este acum cea mai frecventă cauză a meningitei bacteriene în Europa de Vest, după Streptococcus pneumoniae, în timp ce în SUA Haemophilus influenzae rămâne comun. În India, H. influenzae B și Strep. pneumoniae sunt probabil cele mai frecvente cauze ale meningitei bacteriene, în special la copii. Strep. suis este o cauză rară zoonotică de meningită asociată cu contactul cu porcii. Infecția stimulează un răspuns imun, determinând congestionarea membranei piarahnoidiene și infiltrarea cu celule inflamatorii. Puroiul se formează apoi în straturi, care ulterior se pot organiza pentru a forma aderențe. Acestea pot obstrucționa fluxul liber al LCR, ducând la hidrocefalie, sau pot afecta nervii cranieni de la baza creierului. Pierderea auzului este o complicație frecventă. Presiunea LCR crește rapid, conținutul de proteine crește și există o reacție celulară care variază ca tip și severitate în funcție de natura inflamației și a organismului cauzator. O endarterită obliterativă a arterelor leptomeningeale care trece prin exudatul meningian poate produce infarct cerebral secundar. Meningita pneumococică este adesea asociată cu un LCR foarte purulent și cu o mortalitate ridicată, în special la adulții în vârstă.

Complicațiile septicemiei meningococice

Insuficiență renală

Gangrena periferică

Artrita (septică sau reactivă)

Pericardită (septică sau reactivă)

Caracteristici clinice

Cefaleea, somnolența, febra și rigiditatea gâtului sunt caracteristicile obișnuite de prezentare. In meningita bacteriana severa pacientul poate fi in coma si mai tarziu pot exista semne neurologice focale. Nouăzeci la sută dintre pacienții cu meningită meningococică vor avea două dintre următoarele: febră, rigiditate a gâtului, conștiență alterată și erupție cutanată. Când este însoțită de septicemie, se poate prezenta foarte rapid, cu debut brusc de obturație datorată edemului cerebral. Complicațiile septicemiei meningococice sunt enumerate în Caseta 26.77. Meningococemia cronică este o afecțiune rară în care pacientul se poate simți rău timp de săptămâni sau chiar luni, cu febră recurentă, transpirație, dureri articulare și erupții tranzitorii. Apare de obicei la persoanele de vârstă mijlocie și la vârstnici și la cei care au suferit anterior o splenectomie. În infecțiile cu pneumococ și Haemophilus poate exista o otită medie asociată. Meningita pneumococică poate fi asociată cu pneumonie și apare mai ales la pacienții în vârstă și la alcoolici, precum și la cei fără spline funcționale. Listeria monocytogenes este o cauză din ce în ce mai mare de meningită și rombencefalită (encefalită a trunchiului cerebral) la persoanele imunodeprimate, la persoanele cu diabet, la alcoolici și la femeile însărcinate (p. 339). De asemenea, poate provoca meningită la nou-născuți.

Investigatii

Puncția lombară este obligatorie dacă nu există contraindicații (p. 1154). Dacă pacientul este somnolent și are semne neurologice focale sau convulsii, este imunosuprimat, a suferit recent o neurochirurgie sau a suferit un traumatism cranian, este înțelept să se facă un CT pentru a exclude o leziune de masă (cum ar fi un abces cerebral) înainte de puncția lombară din cauza riscului de conic. Acest lucru nu ar trebui, totuși, să întârzie tratamentul unei meningite prezumtive. Dacă puncția lombară este amânată sau omisă, este esențial să se efectueze hemoculturi și să se înceapă tratamentul empiric (Fig. 26.31). Puncția lombară va ajuta la diferențierea organismului cauzator: în meningita bacteriană LCR este tulbure (tulburat) din cauza prezenței multor neutrofile (adesea > 1000 x 106 celule/L), conținutul de proteine este semnificativ crescut și glucoza redusă. Filmul Gram și cultura pot permite identificarea organismului. Hemoculturile pot fi pozitive. Tehnicile PCR pot fi utilizate atât pe sânge, cât și pe LCR pentru a identifica ADN-ul bacterian. Aceste metode sunt utile în detectarea infecției meningococice și în tipizarea organismului.

management

Există o rată a mortalității netratate de aproximativ 80%, așa că acțiunea trebuie să fie rapidă. Dacă se suspectează meningită bacteriană, pacientului trebuie să i se administreze imediat benzilpenicilină parenterală (este de preferat intravenoasă) și trebuie aranjată internarea promptă la spital. Singura contraindicație este antecedentele de anafilaxie cu penicilină.

Terapia empirică recomandată înainte ca cauza meningitei să fie cunoscută este dată în Caseta 26.78, iar antibioticul preferat atunci când organismul este cunoscut după examinarea LCR este stipulat în Caseta 26.79. Terapia adjuvantă cu corticosteroizi este utilă atât la copii, cât și la adulți (caseta 26.80) în țările dezvoltate unde incidența rezistenței la penicilină este scăzută, dar rolul său în mediile în care există rate ridicate de rezistență sau în țările subdezvoltate în care există rate ridicate de HIV netratat este neclar.

În boala meningococică, mortalitatea este dublată dacă pacientul prezintă caracteristici de septicemie mai degrabă decât meningită. Persoanele care ar putea avea nevoie de unități de terapie intensivă și de expertiză includ pe cei cu afectare cardiacă, respiratorie sau renală și pe cei cu depresie a SNC care afectează căile respiratorii. Intubația endotraheală precoce și ventilația mecanică protejează căile respiratorii și pot preveni dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie acută (ARDS, p. 192). Caracteristicile de prognostic nefavorabil includ șoc hipotensiv, o erupție cutanată cu dezvoltare rapidă, o diateză hemoragică, insuficiență multisistemică și vârsta peste 60 de ani.

Prevenirea infecției meningococice

Contactul apropiat al pacienților cu infecție meningococică (caseta 26.81) trebuie administrat 2 zile de rifampicină orală. În

Tratamentul meningitei piogene de cauză necunoscută

Adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 50 de ani, cu sau fără o erupție cutanată meningococică tipică

Cefotaximă 2 g IV de 4 ori pe zi sau

Ceftriaxonă 2 g IV de două ori pe zi

Pacienți la care se suspectează infecția pneumococică rezistentă la penicilină sau în zone cu o incidență semnificativă a rezistenței la penicilină în comunitate

Cât despre (1), dar adăugați:

Vancomicină 1 g IV de două ori pe zi sau

Rifampicină 600 mg IV de două ori pe zi

Adulți cu vârsta > 50 de ani și cei la care este suspectată infecția cu Listeria monocytogenes (semne ale trunchiului cerebral, imunosupresie, diabetic, alcoolic)

Cât despre (1), dar adăugați:

Ampicilină 2 g IV de 6 ori pe zi sau

Cotrimoxazol 50 mg/kg IV zilnic în două prize divizate

Pacienți cu antecedente clare de anafilaxie la Ș-lactamine

Cloramfenicol 25 mg/kg IV de 4 ori pe zi plus

Vancomicină 1 g IV de două ori pe zi

Tratament adjuvant (vezi text)

Dexametazonă 0,15 mg/kg de 4 ori pe zi timp de 2-4 zilecqu 26,80 Dexametazonă adjuvantă pt.

CDIVI . . . , ...

meningita bacteriana

Corticosteroizii reduc semnificativ pierderea auzului și sechelele neurologice, dar nu reduc mortalitatea globală.

• Brouwer MC, et al. Corticosteroizi pentru meningita bacteriană acută. Cochrane

Baza de date de revizuiri sistematice, 2010, numărul 9. Art. nr.: CD004405.

Pentru mai multe informații: www.cochrane.org/cochrane-reviews

Contacte apropiate care justifică chimioprofilaxie

I 26,79 Chimioterapia meningitei bacteriene J când cauza este cunoscută

Persoane cu risc scăzut la care chimioprofilaxia nu este recomandată

Contact ocazional (de exemplu, la școală sau la serviciu) fără expunere directă la secrețiile orale ale pacientului

Numai contact indirect (contact cu un contact cu risc ridicat și nu un caz)

Lucrător din domeniul sănătății fără expunere directă la secrețiile orale ale pacientului

adulți, o singură doză de ciprofloxacină este o alternativă. Dacă nu este tratat cu ceftriaxonă, cazului index trebuie administrat un tratament similar pentru a elimina infecția de la nazofaringe înainte de externarea din spital. Vaccinurile sunt disponibile pentru majoritatea subgrupurilor meningococice, dar nu pentru grupul B, care este printre cele mai frecvente serogrup izolate în multe țări.

Meningita tuberculoasa

Meningita tuberculoasă este acum neobișnuită în țările dezvoltate la indivizii anterior sănătoși, deși este încă observată la cei născuți în zone endemice și la cei imunocompromiși. Ea rămâne frecventă în țările în curs de dezvoltare și este văzută mai frecvent ca o infecție secundară la pacienții cu sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA).

Fiziopatologia

Meningita tuberculoasă apare cel mai frecvent la scurt timp după o infecție primară în copilărie sau ca parte a tuberculozei miliare (p. 689). Sursa locală obișnuită de infecție este concentrarea cazeoasă în meningele sau substanța cerebrală adiacentă căii LCR. Creierul este acoperit de un exudat verzui, gelatinos, mai ales în jurul bazei, iar pe meninge se găsesc numeroși tuberculi împrăștiați.

• Stadiul I (precoce): simptome și semne nespecifice fără alterarea conștienței

Stadiul II (intermediar): alterarea conștienței fără comă sau delir + semne neurologice focale minore

Stadiul III (avansat): stupoare sau comă, deficite neurologice severe, convulsii sau mișcări anormale

Caracteristici clinice

Caracteristicile clinice și criteriile de stadializare sunt enumerate în Caseta 26.82. Debutul este mult mai lent decât în alte meningite bacteriene - peste 2-8 săptămâni. Dacă nu este tratată, este fatală în câteva săptămâni, dar recuperarea completă este obișnuită dacă tratamentul este început în stadiul I (vezi Caseta 26.82). Când tratamentul este inițiat mai târziu, rata decesului sau deficitul neurologic grav poate fi de până la 30%.

Investigatii

Puncția lombară trebuie efectuată dacă se suspectează diagnosticul. LCR este sub presiune crescută. De obicei este clar, dar, atunci când este lăsat să stea, se poate forma un cheag fin („pânză de păianjen"). Lichidul conține până la 500 x 106 celule/L, predominant limfocite, dar poate conține neutrofile. Există o creștere a proteinelor și o scădere marcată a glucozei. Bacilul tuberculos poate fi detectat într-un frotiu al depozitului centrifugat din LCR, dar un rezultat negativ nu exclude diagnosticul. LCR ar trebui să fie cultivat, dar, deoarece acest

rezultat nu va fi cunoscut până la 6 săptămâni, tratamentul trebuie început fără a aștepta confirmarea. Imagistica cerebrală poate evidenția hidrocefalie, creșterea meningeală rapidă la CT sau RMN îmbunătățită și/sau un tuberculom intracranian.

management

De îndată ce se pune diagnosticul sau se suspectează puternic, chimioterapia trebuie începută folosind unul dintre regimurile care includ pirazinamida, descrise la pagina 693. Utilizarea corticosteroizilor în plus față de terapia antituberculoasă a fost controversată. Dovezi recente sugerează că îmbunătățește mortalitatea, mai ales dacă este administrată precoce, dar nu afectarea neurologică focală. Poate fi necesar drenaj ventricular chirurgical dacă se dezvoltă hidrocefalie obstructivă. Asistența medicală calificată este esențială în timpul fazei acute a bolii și trebuie menținută o hidratare și o nutriție adecvate.

Alte forme de meningită

Meningita fungică (în special criptococoza - p. 384) apare de obicei la pacienții care sunt imunodeprimați și este o complicație recunoscută a infecției cu HIV (p. 401). Constatările LCR sunt similare cu cele ale meningitei tuberculoase, dar diagnosticul poate fi confirmat prin microscopie sau teste serologice specifice.

În unele zone, meningita poate fi cauzată de spirohete (leptospiroză, boala Lyme și sifilis - pp. 336, 334 și 419), rickettsiae (febra tifosului - p. 350) sau protozoare (amoebiasis - p. 367).

Meningita se poate datora și unor patologii neinfecțioase. Acest lucru se observă în meningita aseptică recurentă din cauza LES, boala Behget sau sarcoidoză, precum și o afecțiune de origine necunoscută anterior cunoscută sub numele de sindrom Mollaret, în care meningita recurentă este asociată cu celule epitelioide din lichidul spinal (celule „Mollaret"). Dovezi recente sugerează că această afecțiune se poate datora virusului herpesului uman de tip 2 și, prin urmare, este infecțioasă până la urmă. Meningita poate fi observată și datorită invaziei directe a meningelor de către celulele neoplazice („meningita malignă" – vezi Caseta 26.75, p. 1202).

Infecții virale parenchimatoase

Infecția substanței sistemului nervos va produce simptome de disfuncție focală (deficiențe și/sau convulsii) cu semne generale de infecție, în funcție de acuitatea infecției și de tipul de organism.

Encefalita virală

O serie de virusuri pot provoca encefalită, dar doar o minoritate de pacienți au antecedente de infecție virală recentă. În Europa, cea mai gravă cauză a encefalitei virale este herpesul simplex (p. 325), care ajunge probabil la creier prin intermediul nervilor olfactiv. Varicela zoster este, de asemenea, o cauză importantă. Dezvoltarea unei terapii eficiente pentru unele forme de encefalită a crescut importanța diagnosticului clinic și a examinării

virusologice a LCR. În unele părți ale lumii, virusurile transmise de țânțari și căpușe (arbovirusuri) sunt o cauză importantă a encefalitei. Epidemiologia unora dintre aceste infecții se schimbă. Encefalita japoneză (p. 328) s-a răspândit fără încetare în Asia până în Australia și au existat focare de encefalită West Nile în România, Israel și New York. HIV poate provoca encefalită cu o prezentare subacută sau cronică, dar ocazional are o prezentare acută cu seroconversie.

Fiziopatologia

Infecția provoacă un răspuns inflamator care implică cortexul, substanța albă, ganglionii bazali și trunchiul cerebral. Distribuția leziunilor variază în funcție de tipul de virus. De exemplu, în encefalita herpes simplex, lobii temporali sunt de obicei afectați în primul rând, în timp ce citomegalovirusul poate implica zonele adiacente ventriculilor (ventriculită). Corpii de incluziune pot fi prezenți în neuroni și celule gliale și există o infiltrare a celulelor polimorfonucleare în spațiul perivascular. Există degenerare neuronală și proliferare glială difuză, adesea asociată cu edem cerebral.

Caracteristici clinice

Encefalita virală se prezintă cu debut acut de cefalee, febră, semne neurologice focale (afazie și/sau

hemiplegie, defecte de câmp vizual) și convulsii. Perturbarea conștienței, de la somnolență la comă profundă, apare devreme și poate avansa dramatic. Meningismul apare la mulți pacienți. Rabia prezintă un tablou clinic distinct și este descrisă mai jos.

Investigatii

Imagistica prin CT poate arăta leziuni cu densitate scăzută în lobii temporali, dar RMN-ul este mai sensibil în detectarea anomaliilor precoce. Puncția lombară trebuie efectuată odată ce imagistica a exclus o leziune în masă. LCR conține de obicei limfocite în exces, dar celulele polimorfonucleare pot predomina în stadiile incipiente. LCR poate fi normal în până la 10% din cazuri. Unii virusuri, inclusiv virusul West Nile, pot provoca un LCR neutrofil susținut. Conținutul de proteine poate fi crescut, dar glucoza este normală. EEG-ul este de obicei anormal în stadiile incipiente, în special în encefalita herpes simplex, cu activitate periodică caracteristică a undelor lente în lobii temporali. Investigațiile virologice ale LCR, inclusiv PCR pentru ADN viral, pot dezvălui organismul cauzator, dar inițierea tratamentului nu ar trebui să aștepte acest lucru.

management

Tratamentul optim pentru encefalita herpes simplex (aciclovir 10 mg/kg IV de 3 ori pe zi timp de 2-3 săptămâni) a redus mortalitatea de la 70% la aproximativ 10%. Acesta trebuie administrat devreme tuturor pacienților suspectați de a suferi de encefalită virală.

Unii supraviețuitori vor avea epilepsie reziduală sau tulburări cognitive. Pentru detalii despre encefalomielita post-infecțioasă, vezi pagina 1192. Poate fi necesar un tratament anticonvulsivant (p. 1183) și creșterea presiunii intracraniene poate indica necesitatea dexametazonei.

Encefalita trunchiului cerebral

Aceasta se prezintă cu ataxie, disartrie, diplopie sau alte paralizii ale nervilor cranieni. LCR este limfocitar, cu o glucoză normală. Se presupune că agentul cauzal este viral. Cu toate acestea, Listeria monocytogenes poate provoca un sindrom similar cu meningită (și adesea o pleocitoză polimorfonucleară a LCR) și necesită tratament specific cu ampicilină 500 mg de 4 ori pe zi (vezi Caseta 26.79).

Rabia

Rabia este cauzată de un rabdovirus care infectează țesutul nervos central și glandele salivare ale unei game largi de mamifere și este de obicei transmisă de salivă prin mușcături sau linguri pe abraziuni sau pe membranele mucoase intacte. Oamenii sunt cel mai frecvent infectați de câini și lilieci. În Europa, gazda de întreținere este vulpea. Perioada de incubație variază la om de la un minim de 9 zile la multe luni, dar este de obicei între 4 și 8 săptămâni. Mușcăturile severe, mai ales dacă pe cap sau gât, sunt asociate cu perioade mai scurte de incubație. Rabia umană este o boală rară, chiar și în zonele endemice. Cu toate acestea, deoarece este de obicei fatală, eforturile majore sunt direcționate spre limitarea răspândirii sale și prevenirea importului în țările neinfectate, cum ar fi Marea Britanie.

Caracteristici clinice

La debut poate apărea febră și parestezie la locul mușcăturii. O perioadă prodromală de 1-10 zile, timp în care pacientul devine din ce în ce mai anxios, duce la „hidrofobia" caracteristică. Deși pacientului îi este sete, încercările de a bea provoacă contracții violente ale diafragmei și ale altor mușchi inspiratori. Se pot dezvolta iluzii si halucinatii, insotite de scuipat, muscatura si manie, cu intervale lucide in care pacientul este marcat de anxietate. Se dezvoltă leziuni ale nervilor cranieni, iar hiperpirexia terminală este frecventă. Urmează decesul, de obicei în decurs de o săptămână de la debutul simptomelor.

Investigatii

În timpul vieții, diagnosticul se face de obicei pe motive clinice, dar tehnicile imunofluorescente rapide pot detecta antigenul în frotiurile de amprente corneene sau biopsiile de piele.

management

Boală stabilită

Doar câțiva pacienți cu rabie stabilită au supraviețuit. Toți au primit ceva profilaxie post-expunere (vezi mai jos) și au avut nevoie de unități de terapie intensivă pentru a controla

insuficiența cardiacă și respiratorie. În caz contrar, numai tratamentul paliativ este posibil odată ce simptomele au apărut. Pacientul trebuie să fie puternic sedat cu diazepam, suplimentat cu clorpromazină dacă este necesar. Nutriția și lichidele trebuie administrate intravenos sau printr-o gastrostomie.

Profilaxia pre-expunere

Profilaxia pre-expunere este cerută de cei care manipulează în mod profesional animalele potențial infectate, de cei care lucrează cu virusul rabiei în laboratoare și de cei care trăiesc cu risc deosebit în zonele cu rabie endemică. Protecţia este asigurată prin injecţii intradermice de vaccin cu tulpini de celule diploide umane sau două injecţii intramusculare administrate la 4 săptămâni, urmate de rapeluri anuale.

Profilaxia post-expunere

Rănile trebuie curățate temeinic, de preferință cu detergent sau săpun cu amoniu cuaternar; ţesuturile deteriorate trebuie excizate și rana lăsată nesuturată. Rabia poate fi de obicei prevenită dacă tratamentul este început într-o zi sau două de la mușcătură. Tratamentul întârziat poate fi încă de valoare. Pentru o protecţie maximă, sunt necesare ser hiperimun și vaccin.

Cel mai sigur antiser antirabic este imunoglobulina umană antirabică. Doza este de 20 U/kg greutate corporală; jumătate este infiltrată în jurul mușcăturii și jumătate este administrată intramuscular într-un loc diferit de vaccin. Se poate folosi ser animal hiperimun, dar reacţiile de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxia, sunt frecvente.

Cel mai sigur vaccin, fără complicații, este vaccinul cu tulpini de celule diploide umane; 1,0 ml se administrează intramuscular în zilele 0, 3, 7, 14, 30 și 90. În țările în curs de dezvoltare, în care globulina umană antirabică nu poate fi obținută, 0,1 ml de vaccin poate fi administrat intradermic în opt locuri în ziua 1, cu un singur rapel în zilele 7 și 28. În cazul în care produsele umane nu sunt disponibile sau riscul mic de iepuri. mușcături de brațe sau picioare acoperite), ar putea fi justificată să amânați începerea tratamentului în timp ce observăm animalul care mușcă sau așteaptă examinarea creierului acestuia, în loc să folosiți vaccinul mai vechi.

Poliomielită

Fiziopatologia

Boala este cauzată de unul dintre cele trei poliovirusuri, care constituie un subgrup al enterovirusurilor. Poliomielita a devenit mult mai puţin frecventă în ţările dezvoltate ca urmare a utilizării pe scară largă a vaccinurilor orale, dar este încă o problemă în ţările în curs de dezvoltare, în special în anumite părţi ale Africii. Infecţia are loc de obicei prin nazofaringe.

Virusul provoacă o meningită limfocitară și infectează substanța cenușie a măduvei spinării, a trunchiului cerebral și a cortexului. Există o tendință deosebită de a deteriora celulele cornului anterior, în special în segmentele lombare.

Caracteristici clinice

Perioada de incubație este de 7-14 zile. Figura 26.32 ilustrează diferitele caracteristici ale infecției. Mulți pacienți se recuperează complet după faza inițială de câteva zile de febră ușoară și dureri de cap. La alți indivizi, după o săptămână de stare de bine, apare o reapariție a febrei, a durerilor de cap și a meningismului. Slăbiciunea poate începe mai târziu într-un grup de mușchi și poate progresa spre pareză larg răspândită. Insuficiența respiratorie poate apărea dacă mușchii intercostali sunt paralizați sau sunt implicați nucleii motori medulari. Epidemiile variază foarte mult în ceea ce privește incidența cazurilor neparalitice și rata mortalității. Moartea apare din paralizie respiratorie. Slăbiciunea musculară este maximă la sfârșitul primei săptămâni, iar recuperarea treptată poate avea loc în câteva luni. Mușchii care nu prezintă semne de recuperare după o lună probabil nu își vor recăpăta funcția utilă. Al doilea atac este foarte rare, dar ocazional pacienții prezintă o deteriorare tardivă a volumului și a puterii musculare la mulți ani după infecția inițială (aceasta este denumită „sindrom post-polio”).

Fig. 26.32 Poliomielita. Consecințele posibile ale infecției.

Investigatii

LCR prezintă o pleocitoză limfocitară, o creștere a proteinelor și un conținut normal de zahăr. Virusul poliomielitei poate fi cultivat din LCR și scaun.

management

Boală stabilită

În stadiile incipiente, repausul la pat este imperativ, deoarece exercițiile fizice par să agraveze paralizia sau să o precipite. La debutul dificultăților respiratorii sunt necesare traheostomie și ventilație. Tratamentul ulterior se face prin fizioterapie si masuri ortopedice.

Profilaxie

Prevenirea poliomielitei se face prin imunizare cu vaccin viu (Sabin). În țările dezvoltate, unde poliomielita este acum foarte rară, vaccinul viu a fost înlocuit cu vaccinul ucis în programele de imunizare a copiilor.

Herpes zoster (zona zoster)

Herpesul zoster este rezultatul reactivării virusului varicelei zoster care a rămas latent într-un ganglion al rădăcinii nervoase după varicela mai devreme în viață. Reactivarea poate fi spontană (cum se întâmplă de obicei la persoanele de vârstă mijlocie sau la vârstnici) sau datorată imunosupresiei (ca la pacienții cu diabet zaharat, boală malignă sau SIDA). Detaliile complete sunt oferite la pagina 318.

Panencefalita sclerozantă subacută

Aceasta este o complicație rară, cronică, progresivă și în cele din urmă fatală a rujeolei, probabil ca rezultat al incapacității sistemului nervos de a eradica virusul. Apare la copii și adolescenți, de obicei la mulți ani după infecția primară cu virus. Există o deteriorare neurologică generalizată și debutul este insidios, cu deteriorare intelectuală, apatie și stângăcie, urmate de smucituri mioclonice, rigiditate și demență.

LCR poate prezenta o pleocitoză limfocitară ușoară, iar EEG-ul demonstrează explozii periodice caracteristice de unde trifazice. Deși există persistente IgG specifice rujeolei în ser și LCR, terapia antivirală este ineficientă și decesul apare în câțiva ani.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă

Aceasta a fost descrisă inițial ca o complicație rară a limfomului, leucemiei sau carcinomatozei, dar a devenit mai frecventă ca o caracteristică a SIDA (p. 402). Este o infecție a oligodendrocitelor cu poliomavirusul uman JC, care provoacă demielinizarea pe scară largă a substanței albe din emisferele cerebrale. Semnele clinice includ demența, hemipareza și afazia, care progresează rapid, ducând de obicei la deces în câteva săptămâni sau luni. Zonele cu densitate scăzută în substanța albă sunt văzute pe CT, dar RMN-ul este mai sensibil, arătând un semnal ridicat difuz în substanța albă cerebrală pe imaginile ponderate T2. Singurul tratament disponibil este restabilirea răspunsului imun (prin tratarea SIDA sau a oricărei alte cauze de imunosupresie).

Infecții bacteriene parenchimatoase

Abcesul cerebral

Bacteriile pot pătrunde în substanța cerebrală prin leziune penetrantă, prin răspândire directă din sinusurile paranazale sau din urechea medie, sau secundar septicemiei. Locul de formare a abcesului și organismul cauzator probabil sunt ambele legate de sursa infecției (caseta 26.83). Infecția inițială duce la supurație locală, urmată de locul de puroi într-un perete înconjurător de glioză, care într-un abces cronic poate forma o capsulă dură. Răspândirea hematogenă poate duce la multiple abcese.

Caracteristici clinice

Un abces cerebral se poate prezenta acut cu febră, cefalee, meningism și somnolență, dar mai frecvent se prezintă pe parcursul zilelor sau săptămânilor ca o leziune de masă

cerebrală cu puține sau deloc semne de infecție. Convulsiile, presiunea intracraniană crescută și semnele emisferei focale apar singure sau în combinație. Distincția de o tumoare cerebrală poate fi imposibilă din motive clinice.

Investigatii

Puncția lombară este potențial periculoasă în prezența presiunii intracraniene crescute și CT ar trebui întotdeauna să o precedă. CT evidențiază zone unice sau multiple de densitate scăzută, care arată intensificarea inelului cu contrast și edem cerebral înconjurător (Fig. 26.33). La pacienții cu infecție locală activă, poate exista un număr crescut de leucocite și VSH. Posibilitatea toxoplasmozei cerebrale sau a bolii tuberculoase secundare infecției cu HIV (p. 402) trebuie întotdeauna luată în considerare.

Management și prognostic

Terapia antimicrobiană este indicată odată cu stabilirea diagnosticului. Sursa probabilă de infecție ar trebui să ghideze alegerea antibioticului (vezi Caseta 26.83). La pacienții cu neurochirurgie, trebuie luată în considerare adăugarea de vancomicină. Poate fi necesar drenajul chirurgical prin aspirare sau excizie, mai ales acolo unde prezența unei capsule poate duce la un focar persistent de infecție.

26.83 Etiologia și tratamentul abcesului cerebral bacterian

Empiem subdural

Aceasta este o complicație rară a sinuzitei frontale, a osteomielitei bolții craniului sau a bolii urechii medii. O colecție de puroi în spațiul subdural se extinde pe suprafața emisferei, provocând edem cortical subiacent sau tromboflebită. Pacienții prezintă dureri severe la nivelul feței sau capului și pirexie, adesea cu antecedente de infecție anterioară a sinusurilor paranazale sau a urechii. Pacientul devine apoi somnoros, cu convulsii si semne focale precum o hemipareza progresiva.

Diagnosticul se bazează pe o suspiciune clinică puternică la pacienții cu focar local de infecție. Evaluarea atentă cu CT sau RMN cu substanță de contrast poate evidenția o colecție subdurală cu edem cerebral subiacent. Managementul necesită aspirarea puroiului printr-o

gaură și antibiotice parenterale adecvate. Orice sursă locală de infecție trebuie tratată pentru a preveni reinfectarea.

Abces epidural spinal

Caracteristicile clinice caracteristice sunt durerea în distribuția radiculară și sindromul medular transvers progresiv cu parapareză, afectare senzorială și disfuncție sfincteriană. Caracteristicile focarului primar al infecției pot fi mai puțin evidente și, prin urmare, pot fi trecute cu vederea. Resurgența infecției stafilococice rezistente și a abuzului de droguri intravenos a contribuit la o creștere recentă marcată a incidenței.

Modificările cu raze X apar târziu dacă sunt prezente, astfel încât RMN sau mielografia ar trebui să precedă intervenția neurochirurgicală urgentă. Laminectomia decompresivă cu drenarea abcesului ameliorează presiunea asupra durei. Organismele pot fi crescute din puroi sau din sânge. Chirurgia, împreună cu antibiotice adecvate, poate preveni paraplegia completă și ireversibilă.

boala Lyme

Acest lucru poate provoca numeroase probleme neurologice, inclusiv poliradiculopatie, meningită, encefalită și mononevrita multiplex (p. 334).

Neurosifilis

Neurosifilisul se poate prezenta ca un proces acut sau cronic și poate implica meningele, vasele de sânge și/sau parenchimul creierului și măduvei spinării. Deceniul până în 2008 a înregistrat o creștere de zece ori a incidenței sifilisului, mai ales ca urmare a relaxării greșite a măsurilor privind sexul sigur odată cu apariția tratamentelor antiretrovirale eficiente pentru SIDA. Creșterile paralele ale neurosifilisului sunt inevitabile. Manifestările clinice sunt diverse, iar diagnosticul precoce și tratamentul rămân importante.

Caracteristici clinice

Caracteristicile clinice și patologice ale celor mai frecvente trei prezentări sunt rezumate în Caseta 26.84. Examenul neurologic relevă semne care indică localizarea anatomică a leziunilor. Delirul de grandoare sugerează pareza generală a nebunului, dar mai frecvent există pur și simplu demență progresivă. Mic

26.84 Caracteristici clinice și patologice ale neurosifilisului

iar pupilele neregulate care reacționează la convergență, dar nu la lumină, așa cum este descris de Argyll Robertson (vezi Caseta 26.28, p. 1172), pot însoți orice sindrom neurosifilitic, dar cel mai frecvent tabes dorsalis.

Investigatii

Screening-ul de rutină pentru sifilis este justificat la mulți pacienți neurologici. Testele serologice (p. 420) sunt pozitive în ser la majoritatea pacienților, dar examinarea LCR este esențială dacă se suspectează implicarea neurologică. Boala activă este sugerată de un număr crescut de celule, de obicei limfocitare, iar conținutul de proteine poate fi crescut la 0,5-1,0 g/L cu o fracție de gammaglobuline crescută. Testele serologice în LCR sunt de obicei pozitive, dar boala progresivă poate apărea cu serologie LCR negativă.

management

Injectarea de procain benzilpenicilină (procain penicilină) și probenecid timp de 17 zile este esențială în tratamentul neurosifilisului de toate tipurile (p. 421). Trebuie administrate cure suplimentare de penicilină dacă simptomele nu sunt ameliorate, dacă starea continuă să avanseze sau dacă LCR continuă să prezinte semne de boală activă. Numărul de celule revine la normal în decurs de 3 luni de la finalizarea tratamentului, dar proteina crescută durează mai mult să scadă și unele teste serologice nu pot reveni niciodată la normal. Dovada progresiei clinice în orice moment este o indicație pentru reînnoirea tratamentului.

Boli cauzate de toxine bacteriene

tetanos

Această boală rezultă din infecția cu Clostridium tetani, un comensal din intestinul oamenilor și al animalelor domestice care se găsește în sol. Infecția intră în organism prin răni, care pot fi banale. Este rar în

Marea Britanie, care apare mai ales la grădinari și fermieri, dar o creștere recentă a fost observată la consumatorii abuzivi de droguri intravenoase. În schimb, boala este comună în multe țări în curs de dezvoltare, unde praful conține spori derivați din excrementele animale și umane. Practicile neigienice imediat după naștere pot duce la infecția bontului ombilical sau a locului de circumcizie, provocând tetanos neonatorum. Tetanusul este încă unul dintre principalii ucigași ai adulților, copiilor și nou-născuților din țările în curs de dezvoltare, unde rata mortalității poate fi de aproape 100% la nou-născut și de aproximativ 40% la alții.

În circumstanțe nefavorabile creșterii organismului, se formează spori și aceștia pot rămâne latenți ani de zile în sol. Sporii germinează și bacilii se înmulțesc numai în condiții anaerobe care apar în zonele de necroză tisulară sau dacă tensiunea oxigenului este scăzută de prezența altor organisme, în special dacă sunt aerobe. Bacilii rămân localizați, dar produc o exotoxină cu afinitate pentru terminațiile nervoase motorii și celulele nervoase motorii.

Celulele cornului anterior sunt afectate după ce exotoxina a trecut în fluxul sanguin și implicarea lor are ca rezultat rigiditate și convulsii. Simptomele apar mai întâi de la 2 zile la câteva săptămâni după leziune - cu cât perioada de incubație este mai scurtă, cu atât atacul este mai sever și cu atât prognosticul este mai rău.

Caracteristici clinice

De departe cel mai important simptom precoce este trismus - spasm al muschilor maseteri, care provoaca dificultati la deschiderea gurii si la masticare; de unde și numele „lockjaw”. Lockjaw în tetanos este nedureros, spre deosebire de spasmul maseterelor din cauza abcesului dentar, a gâtului septic sau a altor cauze. Condițiile care pot imita tetanosul includ isteria și supradozajul cu fenotiazină sau supradozajul la consumatorii de droguri intravenoase.

In tetanos, rigiditatea tonica se extinde pentru a implica muschii fetei, gatului si trunchiului. Contracția frontală și a mușchilor la unghiurile gurii duce la așa-numitul „risus sardonicus”. Există o rigiditate a mușchilor de la gât și trunchi de diferite grade. Spatele este de obicei ușor arcuit („opisthotonus”) și există un perete abdominal ca o placă.

În cazurile mai severe, spasmele violente care durează de la câteva secunde până la 3-4 minute apar spontan sau pot fi induse de stimuli precum mișcarea sau zgomotul. Aceste convulsii sunt dureroase, epuizante și de o semnificație foarte gravă, mai ales dacă apar imediat după apariția simptomelor. Ele cresc treptat în frecvență și severitate timp de aproximativ 1 săptămână și pacientul poate muri din cauza epuizării, asfixiei sau pneumoniei de aspirație. În boala mai puțin severă, convulsiile pot să nu înceapă până la aproximativ o săptămână după primul semn de rigiditate, iar în infecțiile foarte ușoare pot să nu apară niciodată. Implicarea autonomă poate provoca complicații cardiovasculare, cum ar fi hipertensiunea arterială. Rareori, singura manifestare a bolii poate fi „tetanosul local” – rigiditate sau spasm al mușchilor din apropierea plăgii infectate – iar prognosticul este bun dacă tratamentul este început în această etapă.

Investigatii

Diagnosticul se pune pe criterii clinice. Rareori este posibil să izolați organismul infectant de locul inițial de intrare.

Neutralizează toxina absorbită

Injectarea IV a 3000 U de antitoxină tetanos umană

Preveniți producția ulterioară de toxine

Debridarea rănii

Benzilpenicilină 600 mg IV de 4 ori pe zi (metronidazol dacă pacientul este alergic la penicilină)

Controlați spasmele

Asistentă într-o cameră liniștită

Evitați stimulii inutile

diazepam IV

Dacă spasmele continuă, paralizați pacientul și ventilați

Măsuri generale

Menține hidratarea și nutriția

Tratați infecțiile secundare

management

Boală stabilită

Managementul bolii stabilite trebuie să înceapă cât mai curând posibil, după cum se arată în Caseta 26.85.

Prevenirea

Tetanusul poate fi prevenit prin imunizare și tratamentul prompt al rănilor contaminate prin debridare și antibiotice. La pacienții cu o rană contaminată, pericolul imediat de apariție a tetanosului poate fi redus mult prin injectarea a 1200 mg de penicilină urmată de o cură de 7 zile de penicilină orală. Pentru cei alergici la penicilină trebuie utilizată eritromicina. Atunci când riscul de tetanos este considerat prezent, trebuie administrată o injecție intramusculară de 250 U de antitoxină tetanic umană, împreună cu toxoid care trebuie repetat la 1 lună și la 6 luni mai târziu. Pentru cei deja imunizați, este necesară doar o doză de rapel de toxoid.

Botulism

Botulismul este cauzat de neurotoxinele din Clostridium botulinum, care sunt extrem de puternice și provoacă boli după ingestia chiar și în cantități de picograme. Forma sa clasică este un debut acut al neuropatiilor craniene bilaterale asociate cu slăbiciune descendentă simetrică.

Condițiile anaerobe sunt necesare pentru creșterea organismului. Poate contamina și prospera în multe produse alimentare, unde etanșarea și conservarea asigură condițiile necesare. Mierea contaminată a fost implicată în botulismul infantil, în care organismul colonizează tractul gastrointestinal. Botulismul plăgii este o problemă în creștere la consumatorii de droguri injectabile.

Toxina cauzează predominant paralizii bulbare și oculare (dificultate la înghițire, vedere încețoșată sau dublă, ptoză), evoluând spre slăbiciune a membrelor și paralizie respiratorie. Criteriile pentru diagnosticul clinic sunt prezentate în Caseta 26.86.

Managementul include ventilație asistată și măsuri generale de susținere până când toxina se disociază în cele din urmă de terminațiile nervoase la 6-8 săptămâni de la ingerare. O antitoxină polivalentă este disponibilă pentru profilaxia post-expunere și pentru tratamentul suspectului de botulism. Neutralizează în mod specific toxinele de tip A, B și E și nu este eficient împotriva botulismului infantil (în care

26.86 Definiția botulismului de către Centrul SUA pentru Controlul Bolilor (CDC).

Trei sindroame principale

Infantil

De origine alimentară

Infecția plăgii

Caracteristici clinice

Absența febrei

Deficiențe neurologice simetrice

Pacientul rămâne receptiv

Frecvență cardiacă normală sau lentă și tensiune arterială normală

Fără deficite senzoriale, cu excepția vederii încețoșate

creșterea activă a organismului permite producția continuă de toxine).

Encefalopatii spongiforme transmisibile

Encefalopatiile spongiforme transmisibile (EST) includ o serie de afecțiuni veterinare și medicale care sunt caracterizate prin triada histopatologică a modificării spongiforme corticale, pierderea celulelor neuronale și glioză. Asociat cu aceste modificări, există depunerea de amiloid alcătuită dintr-o formă alterată a unei proteine care apar în mod normal, proteina prionică.

Natura exactă a agentului infecțios nu este încă clară, dar aproape sigur implică formarea în cascadă a unei proteine prionice anormale. EST pot apărea, de asemenea, spontan sau ca o tulburare moștenită. Bolile care afectează animalele includ encefalopatiile spongiforme bovine și feline (ESB și FSE). Aceste boli au obținut importanță mediatică în anii 1990, când a apărut o formă de boală Creutzfeldt-Jakob care a fost asociată cu ingestia de proteine prionice.

boala Creutzfeldt-Jakob

Boala Creutzfeldt-Jakob (BCJ) este cea mai bine caracterizată EST umană. Aproximativ 10% din cazuri apar din cauza unei mutații a genei care codifică proteina prionică. Forma sporadică este cea mai frecventă, care apare la pacienții de vârstă mijlocie până la vârstnici. Caracteristicile clinice implică de obicei o demență rapid progresivă, cu mioclon și un model EEG caracteristic (complexe repetitive cu undă lentă), deși pot fi observate și o serie de alte caracteristici, cum ar fi tulburări vizuale sau ataxie. Acestea sunt deosebit de frecvente în BCJ transmisă prin inoculare (de exemplu, prin grefe de dura mater infectate). Moartea apare după o medie de 4-6 luni. Nu există un tratament eficient.

Varianta bolii Creutzfeldt-Jakob

O variantă de CJD (vCJD) a apărut la sfârșitul anilor 1990, afectând un număr mic de pacienți din Marea Britanie. Agentul cauzal pare să fie identic cu cel care provoacă ESB la vaci, iar boala poate fi rezultatul epidemiei de ESB din Marea Britanie cu un deceniu mai devreme. Pacienții afectați de vCJD sunt de obicei mai tineri decât cei cu BCJ sporadice și prezintă modificări neuropsihiatrice și simptome senzoriale la nivelul membrelor, urmate de ataxie, demență și deces. Progresia este puțin mai lentă decât

Fig. 26.34 RMN în varianta bolii Creutzfeldt-Jakob. Săgețile indică hiperintensitatea pulvinară bilaterală.

la pacienții cu BCJ sporadic (perioada medie până la deces este de peste un an). Modificările caracteristice EEG nu sunt prezente, dar scanările IRM ale creierului arată modificări caracteristice cu semnal ridicat în pulvinar într-o proporție mare de cazuri (Fig. 26.34). Histologia creierului este distinctă, cu plăci foarte flori care conțin proteinele prionice. Proteinele prionice anormale au fost identificate în specimenele de amigdale de la bolnavii de vCJD, ceea ce duce la sugestia că boala ar putea fi transmisă prin țesutul reticulo-endotelial (cum ar fi EST la animale, dar spre deosebire de BCJ sporadic la om). Acest lucru a provocat o mare îngrijorare în Marea Britanie, ducând la măsuri de precauție, cum ar fi leucodepleția întregului sânge utilizat pentru transfuzii și utilizarea obligatorie a instrumentelor chirurgicale de unică folosință ori de câte ori este posibil pentru amigdalectomie, apendicectomie și proceduri oftalmologice. Incidența vCJD a scăzut acum dramatic, dar supravegherea și cercetarea continuă.

Alte sindroame EST

Alte EST umane moștenite extrem de rare includ boala Gerstmann-Straussler-Scheinker, insomnia familială fatală și kuru. Kuru a apărut doar la membrii unui trib canibal din Noua Guinee și a fost probabil transmis de oamenii care mâncau creierul membrilor tribali morți. Caracteristicile clinice includ ataxia progresivă și demența.

LEZIUNI DE MASA INTRACRANIANĂ ȘI PRESIUNE INTRACRANIANĂ CREȘTE

Multe tipuri diferite de leziuni de masă pot apărea în cavitatea intracraniană (Caseta 26.87). În țările în curs de dezvoltare, tuberculomul și alte infecții sunt cauze frecvente, dar în Occident, hemoragia intracraniană și creier

Hemoragie intracraniană (traumatică sau spontană)

Hematom extradural

Hematom subdural

Hemoragie intracerebrala

Tumora cerebrală (în special leziuni ale fosei posterioare sau glioame de grad înalt: vezi Caseta 26.89)

Infecţios

Abcesul cerebral

Tuberculomul

Cisticercoză (pag. 380)

Chist hidatic (pag. 380)

chist coloid (în ventriculi)

Tulburări ale circulației LCR

Hidrocefalie obstructivă (necomunicantă): obstrucție în sistemul ventricular

Hidrocefalie comunicantă: locul obstrucției în afara sistemului ventricular

Obstrucția sinusurilor venoase

Tromboza venoasă cerebrală

Traume (fracturi deprimate deasupra sinusurilor)

Edem sau umflare cerebrală difuză

Meningo-encefalita

Traumă (rănire difuză a capului, aproape de înec)

Hemoragia subarahnoidiană

Metabolice (de exemplu, intoxicație cu apă)

Hipertensiune intracraniană idiopatică

tumorile sunt mai frecvente. Caracteristicile clinice depind de locul în care se află masa, natura și rata de expansiune. Simptomele și semnele (vezi Caseta 26.88) sunt produse de o serie de mecanisme.

Creșterea presiunii intracraniene

Creșterea presiunii intracraniene (RIP) poate fi cauzată de leziuni în masă, edem cerebral, obstrucție a circulației LCR care provoacă hidrocefalie, afectare a absorbției LCR și obstrucție venoasă cerebrală (vezi Caseta 26.87).

Caracteristici clinice

La adulți, presiunea intracraniană este mai mică de 10-15 mmHg. Caracteristicile RIP sunt enumerate în Caseta 26.88. Viteza de creștere a presiunii influențează prezentarea. Dacă lent, pot apărea mecanisme compensatorii, inclusiv modificarea volumului de lichid în spațiile LCR și sinusurile venoase, care minimizează simptomele. Creșterea rapidă a presiunii (ca și în cazul tumorilor agresive) nu permite apariția acestor mecanisme compensatorii, ceea ce duce la simptome precoce, inclusiv moarte subită. Papileemul nu este întotdeauna prezent, fie pentru că creșterea presiunii a fost prea rapidă, fie din cauza anomaliilor anatomice ale tecii meningeale a nervului optic.

Un semn de localizare fals este acela în care patologia este îndepărtată de locul leziunii așteptate; în RIP, nervul 6 cranian (unilateral sau bilateral) este cel mai frecvent afectat, dar pot fi implicați și nervii 3, 5 și 7. Se crede că paraliziile de nerv al șaselea se datorează fie întinderii nervului lung și subțire, fie comprimării pe creasta osului temporal petros.

Fig. 26.35 Tumora cerebrală care deplasează lobul temporal medial și provoacă presiune asupra creierului mediu și nervului cranian al 3-lea.

Hernia trans-tentorială a uncusului poate comprima nervul 3 ipsilateral și de obicei implică mai întâi fibrele pupilare, determinând o pupilă dilatată; cu toate acestea, poate să apară și o falsă paralizie de localizare contralaterală a nervului 3, probabil din cauza compresiei extrinseci de către marginea tentorială. Vărsăturile, coma, bradicardia și hipertensiunea arterială sunt caracteristici ulterioare ale RIP.

Creșterea presiunii intracraniene de la o leziune în masă poate provoca deplasarea creierului. Deplasarea în jos a lobului temporal medial (uncus) prin tentoriu din cauza unei mase emisfere mari poate provoca „conul temporal” (Fig. 26.35). Aceasta poate întinde

nervii cranieni al 3-lea și/sau al 6-lea sau poate provoca presiune asupra pedunculului cerebral contralateral (care provoacă semne ipsilaterale ale neuronului motor superior) și este de obicei însoțită de comă progresivă. Mișcarea în jos a

amigdalele cerebeloase prin foramen magnum pot comprima medulara - „coning amigdalar” (Fig. 26.36). Acest lucru poate duce la hemoragie de trunchi cerebral și/sau obstrucție acută a căilor LCR. Pe măsură ce coningul progresează, apar comă și moarte, cu excepția cazului în care afecțiunea este tratată rapid.

management

Managementul primar al RIP ar trebui să vizeze ameliorarea cauzei (de exemplu, decompresia chirurgicală a leziunii în masă, steroizi pentru a reduce edemul vasogenic sau procedura de șunt pentru ameliorarea hidrocefaliei). Tratamentul de susținere include menținerea echilibrului fluidelor, controlul tensiunii arteriale, ridicarea capului și utilizarea de diuretice precum manitolul. Poate fi nevoie de asistență pentru terapie intensivă (p. 199).

Tumori cerebrale

Tumorile cerebrale primare sunt o colecție eterogenă de neoplasme care provin din țesutul cerebral sau din meninge și variază de la benigne la foarte maligne. Tumorile cerebrale maligne primare (caseta 26.89) sunt rare, reprezentând 1% din toate tumorile la adulți, dar o proporție mai mare la copii. Cea mai frecventă tumoare benignă a creierului este meningiomul. Tumorile cerebrale primare nu metastazează din cauza absenței drenajului limfatic în creier. Există totuși subtipuri patologice rare, cum ar fi meduloblastomul, care au tendința de a metastaza; motivele pentru aceasta nu sunt clare. Majoritatea tumorilor cerebrale sunt sporadice, dar pot fi asociate cu sindroame genetice precum neurofibromatoza sau scleroza tuberoasa. Tumorile cerebrale nu sunt clasificate după sistemul TNM obișnuit, ci după gradul I-IV al OMS; aceasta se bazează pe histologie (de ex. pleomorfismul nuclear, prezența mitozelor și prezența necrozei), gradul I fiind cel mai benign și gradul IV cel mai malign. Glioamele reprezintă 60% dintre tumorile cerebrale, glioblastomul multiform agresiv (gradul IV OMS) fiind cel mai frecvent gliom, urmat de meningioame (20%) și tumorile hipofizare (10%). Deși glioamele de grad inferior (I și II) pot fi foarte indolente, cu prognosticul măsurat în termeni de mulți ani, aceste tumori se pot transforma în boală de grad superior în orice moment, cu o scădere bruscă a speranței de viață.

Majoritatea tumorilor cerebrale maligne se datorează metastazelor, metastazele intracraniene complicând aproximativ 20% din tumorile maligne extracraniene. Rata este mai mare cu primari în bronhii, sân și tractul gastrointestinal (Fig. 26.37). Metastazele apar

de obicei în substanța albă a emisferelor cerebrale sau cerebeloase, dar există tipuri difuze de leptomeninge.

Caracteristici clinice

Prezentarea este variabilă și de obicei influențată de rata de creștere. Boala de grad înalt (gradul III și IV OMS) tinde să se prezinte cu un istoric scurt de 4-6 săptămâni de efect de masă (dureri de cap, greață secundară RIP), în timp ce tumorile mai indolente se pot prezenta cu deficite neurologice focale lent progresive, în funcție de localizarea lor (vezi Caseta 26.88); crizele generalizate sau focale sunt frecvente. Cefaleea, dacă este prezentă, este de obicei însoțită de deficite focale sau convulsii, iar durerea de cap stabilă izolată nu se datorează aproape niciodată unei tumori intracraniene.

Dimensiunea tumorii primare are o semnificație prognostică mult mai mică decât localizarea acesteia în creier. Tumorile din trunchiul cerebral vor duce la deficite neurologice precoce, în timp ce cele din regiunea frontală pot fi destul de mari înainte de apariția simptomelor.

Investigatii

Diagnosticul se face prin neuroimagistică (Figurile 26.38 și 26.39) și gradarea patologică după biopsie sau rezecție, acolo unde acest lucru este posibil. Cu cât tumorile mai maligne sunt mai susceptibile de a demonstra îmbunătățirea contrastului la imagistică. Dacă tumora pare a fi metastatică, va fi necesară o investigație suplimentară pentru a găsi primarul.

management

Tumorile cerebrale sunt tratate cu o combinație de intervenții chirurgicale, radioterapie și chimioterapie, în funcție de tipul de tumoră și de pacient. Înaintarea în vârstă este cel mai puternic factor de prognostic negativ în tumorile SNC, astfel încât cea mai bună îngrijire de susținere (inclusiv terapia cu steroizi) poate fi cea mai potrivită la pacienții mai în vârstă cu metastaze sau

boală de grad înalt. Este posibil ca tratamentul să nu fie întotdeauna indicat în boala indolentă (de grad scăzut, OMS I sau II), iar așteptarea atentă după intervenție chirurgicală este adesea adecvată în astfel de situații.

Dexametazona administrată oral (sau intravenos atunci când RIP este crescută acut sau sever) poate reduce edemul vasogenic asociat în mod obișnuit cu metastaze și glioame de grad înalt.

Adenoamele hipofizare care secretă prolactină sau hormon de creștere (p. 789) pot răspunde bine la tratamentul cu agoniști dopaminergici (cum ar fi bromocriptina, cabergolina sau quinagolida); în această situație, imagistica și nivelurile hormonale pot fi tot ceea ce este necesar pentru a stabili un diagnostic formal, excluzând necesitatea unei intervenții chirurgicale.

Chirurgical

Principalul tratament primar este intervenția chirurgicală, fie rezectivă (debulking totală sau parțială) sau biopsie, în funcție de localizare și diagnosticul radiologic probabil. În mod clar, dacă o tumoare apare într-o zonă a creierului care este foarte mare

important pentru funcționarea normală (de exemplu, banda motorie), atunci biopsia poate fi singura intervenție chirurgicală sigură, dar, în general, rezecția maximă sigură este managementul chirurgical optim. Meningioamele și neuroamele acustice oferă cele mai bune perspective de îndepărtare completă și, astfel, de vindecare. Cu toate acestea, unele meningioame pot recidiva, în special cele ale crestei sfenoide, când excizia parțială este adesea tot ceea ce este posibil. Ulterior, poate fi necesară supravegherea postoperatorie, deoarece radioterapia este eficientă în prevenirea creşterii în continuare a tumorii reziduale. Adenoamele hipofizare pot fi îndepărtate pe o cale transsfenoidală, evitând necesitatea unei craniotomii. Din păcate, glioamele, care reprezintă majoritatea tumorilor cerebrale, nu pot fi excizate complet, deoarece infiltrația se extinde cu mult dincolo de limitele radiologice aparente ale masei intracraniene. Recidiva este deci regula, chiar dacă masa tumorii este aparent îndepărtată complet; excizia parțială („debulking") poate fi utilă în atenuarea simptomelor cauzate de RIP, dar deși există dovezi tot mai mari că gradul de excizie chirurgicală poate avea o influență pozitivă asupra supraviețuirii, acest lucru nu a fost încă demonstrat într-un studiu randomizat.

Radioterapie și chimioterapie

În majoritatea tumorilor primare ale SNC, radiațiile și chimioterapia sunt utilizate pentru a controla boala și a extinde supraviețuirea, mai degrabă decât pentru a vindeca. Meningiomul și adenomul hipofizar oferă cea mai bună șansă de remisie pe tot parcursul vieții. Glioamele sunt incurabile; Boala de grad înalt, OMS IV are încă o supraviețuire medie de puțin peste un an. În această situație, pacientul și familia ar trebui să fie întotdeauna implicați în deciziile privind tratamentul. Diagnosticul și adesea simptomele sunt devastatoare, iar sprijinul din partea îngrijirilor paliative și a asistenței sociale este crucial într-un stadiu incipient. În boala de gradul III OMS, prognosticul este puțin mai bun (2-4 ani), iar în tumorile mai rare, mai indolente, este posibilă supraviețuirea foarte prelungită.

Recent s-au făcut progrese în ceea ce privește rezultatul terapeutic. Îngrijirea standard pentru glioblastomul multiform de gradul IV al OMS este acum radioterapia combinată cu chimioterapia orală cu temozolomidă; deși acest lucru îmbunătățește supraviețuirea medie a populației de la doar 12 la 14,5 luni, până la 25% dintre pacienți supraviețuiesc mai mult de 2 ani (comparativ cu aproximativ 10% doar cu radioterapie). Zece la sută vor supraviețui mai mult de 5 ani cu temozolomidă (practic nemaiauzit doar cu radioterapie). Beneficiile sunt mai probabile la pacienții bine decupați, care sunt mai tineri și mai în formă. Implantarea chimioterapiei oferă un mic beneficiu de supraviețuire.

Înțelegerea biologiei moleculare a tumorilor cerebrale a permis utilizarea biomarkerilor pentru a ghida terapia și discuțiile prognostice. La pacienții cu metilarea regiunii promotoare a genei MGMT (metil guanină metil transferază) (aproximativ 30% din populație), supraviețuirea la 2 ani este de aproape 50%. MGMT reduce citotoxicitatea temozolomidei, iar această mutație reduce, de asemenea, activitatea enzimei, făcând tumora mai sensibilă la chimioterapie. În glioamele de gradul II și III, prezența anomaliei cromozomiale 1p19q cu pierderea heterozigocitară (LOH) conferă chimiosensibilitate și astfel îmbunătățește prognosticul. Prezența unei mutații rare în gena IDH-1 (izocitrat dehidrogenază) conferă un prognostic foarte favorabil la pacienții cu glioblastom.

Există un grup mic de tumori foarte maligne de gradul IV care pot fi vindecate cu terapie agresivă. Pacienții cu meduloblastoame au șanse mari de supraviețuire pe termen lung cu intervenție chirurgicală maximă urmată de iradierea întregului creier și a coloanei vertebrale; pacienții mai tineri pot beneficia și de chimioterapie concomitentă și adjuvantă. Pacienții mai în vârstă nu tolerează însă acest lucru.

Odată ce tumorile recidivează, ratele de răspuns la chimioterapie sunt scăzute și supraviețuirea este scurtă în boala de grad înalt. În tumorile de grad scăzut mai puțin frecvente, cursurile repetate de chimioterapie pot duce la o supraviețuire mult mai prelungită.

În boala metastatică, radioterapia oferă o îmbunătățire modestă a supraviețuirii dar cu costuri în ceea ce privește calitatea vieții; prin urmare tratamentul necesită o discuție atentă cu pacientul. Beneficiile pot fi superioare în cancerul de sân, dar există puține lucruri pentru a separa alte patologii. Cancerele chimiosensibile ocazionale, cum ar fi cancerul pulmonar cu celule mici, pot beneficia de chimioterapie sistemică, dar metastazele intracerebrale reprezintă un stadiu tardiv al bolii și au un prognostic scurt.

Prognoză

Sistemul de clasificare histologică al OMS este un predictor puternic al prognosticului tumorilor primare ale SNC, deși încă nu ia în considerare biomarkerii individuali. Pentru fiecare tip și grad de tumoră, înaintarea în vârstă și deteriorarea stării funcționale sunt următoarele cele mai importante caracteristici de prognostic negativ. Rata generală de supraviețuire la 5 ani de aproximativ 14% la adulți maschează o variație largă care depinde de tipul tumorii.

Neurom acustic

Aceasta este o tumoare benignă a celulelor Schwann ale nervului cranian al 8-lea, care poate apărea izolat sau ca parte a neurofibromatozei de tip 2 (vezi mai jos). Când este sporadic, neuromul acustic apare după a treia decadă și este mai frecvent la femei. Tumora apare de obicei în apropierea punctului de intrare al nervului în medulă sau în meatul auditiv intern, de obicei pe diviziunea vestibulară. Neuroamele acustice reprezintă 80-90% din tumorile la unghiul ponto-cerebelos.

Caracteristici clinice

Neuromul acustic se prezintă de obicei cu pierdere progresivă a auzului unilaterală, uneori cu tinitus. Vertijul este un simptom neobișnuit, deoarece creșterea lentă permite dezvoltarea mecanismelor compensatorii ale trunchiului cerebral. În unele cazuri, mărirea progresivă duce la distorsiunea trunchiului cerebral și/sau a pedunculului cerebelos, provocând ataxie și/sau semne cerebeloase la nivelul membrelor. Distorsiunea celui de-al patrulea ventricul și a apeductului cerebral poate provoca hidrocefalie (vezi mai jos), care poate fi caracteristica de prezentare. Slăbiciunea facială este neobișnuită la prezentare, dar paralizia facială poate urma îndepărtarea chirurgicală a tumorii. Tumoarea poate fi identificată incidental la imagistica craniană.

Investigatii

RMN-ul este investigația de elecție (vezi Fig. 26.39).

management

Chirurgia este tratamentul de elecție. Dacă tumora poate fi îndepărtată complet, prognosticul este excelent, deși

surditatea este o complicație frecventă a intervenției chirurgicale. Radiochirurgia stereotactică (radioterapia) poate fi adecvată pentru unele leziuni.

Neurofibromatoza

Neurofibromatoza cuprinde două afecțiuni separate clinic și genetic, cu un model de moștenire autosomal dominant. Cea mai frecventă neurofibromatoză de tip 1 (NF1) este cauzată de mutații ale genei NF1 de pe cromozomul 17, dintre care jumătate sunt mutații noi. NF1 se caracterizează prin neurofibroame (tumori benigne ale tecii nervoase periferice) și afectarea pielii (fig. 26.40) și poate afecta numeroase sisteme (caseta 26.90). Neurofibromatoza de tip 2 (NF2) este cauzată de mutații ale genei NF2 pe cromozomul 22 și se caracterizează prin schwannoame (tumori benigne ale tecii nervoase periferice cuprinzând numai celule Schwann), cu afectare redusă a pielii; manifestările clinice sunt mai restrânse la ochi și la sistemul nervos (vezi Caseta 26.90). Modificări maligne pot apărea în neurofibroamele NF1, dar sunt rare în schwannoamele NF2. Prevalența NF1 și NF 2 este de aproximativ 20-50 la 100 000 și, respectiv, 1,5 la 100 000.

boala von Hippel-Lindau

Această boală autozomal dominantă rară este cauzată de mutații ale genei supresoare tumorale VHL de pe cromozomul 3. Promovează dezvoltarea tumorilor care afectează rinichii, glanda suprarenală, SNC, ochiul, urechea internă, epididimul și pancreasul, care pot suferi modificări maligne. Hemangioamele benigne și hemangioblastoamele afectează aproximativ 80% dintre pacienți, mai ales în cerebel și retină.

Boală neurologică paraneoplazică

Sindroamele neurologice paraneoplazice apar adesea înainte ca tumora subiacentă să se declare și provoacă dizabilitate considerabilă. Ele sunt discutate integral la pagina 1193.

Hidrocefalie

Hidrocefalia este acumularea excesivă de LCR în creier și poate fi cauzată fie de producția crescută de LCR, de absorbția redusă de LCR, fie de obstrucția circulației (Fig. 26.41). Simptomele variază de la niciunul la moarte subită, în funcție de viteza și gradul în care se dezvoltă hidrocefalia. Cauzele sunt enumerate în Caseta 26.91. Termenii

Hidrocefalia „comunicantă" și „necomunicantă" (cunoscută și ca obstructivă) se referă la blocarea fie în afara, fie în interiorul sistemului ventricular (Fig. 26.42).

Hidrocefalie cu presiune normală

Hidrocefalia la presiune normală (NPH) este o entitate controversată, despre care se spune că implică creșteri intermitente ale presiunii LCR, în special noaptea. Este descrisă la bătrânețe ca fiind asociată cu o triadă de apraxie a mersului, demență și incontinență urinară.

management

Deviația LCR prin intermediul unui șunt plasat între sistemul ventricular și cavitatea peritoneală sau atriul drept poate duce la ameliorarea rapidă a simptomelor hidrocefaliei obstructive. Rezultatul manevării în NPH este mult mai puțin previzibil și, până când se poate prezice un răspuns bun, gestionarea cazurilor individuale va rămâne incertă.

Hipertensiune intracraniană idiopatică

Acest lucru apare de obicei la femeile tinere obeze. Incidența anuală este de aproximativ 3 la 100 000. RIP apare în absența unei leziuni structurale, hidrocefalie sau alte cauze identificabile. Etiologia este incertă, dar poate exista un defect de reabsorbție a LCR de către vilozitățile arahnoide. Poate fi asociat cu o serie de medicamente, inclusiv tetraciclina, și cu vitamina A și derivații săi.

Caracteristici clinice

Prezentarea obișnuită este cu cefalee, uneori însoțită de diplopie și tulburări vizuale (cel mai frecvent obturații tranzitorii ale vederii asociate cu modificări ale posturii). Examenul

clinic evidențiază edem papilar, dar puțin altceva. Pot fi prezente paralizii false localizate ale nervilor cranieni (de obicei ale nervului 6).

Este important să înregistrați câmpurile vizuale cu precizie pentru monitorizarea viitoare.

Investigatii

Imagistica cerebrală este necesară pentru a exclude o cauză structurală sau de altă natură (de exemplu, tromboza sinusului venos cerebral, p. 1247). Ventriculii sunt în mod obișnuit de dimensiuni normale sau mici (ventriculi „despărțiți"). Diagnosticul poate fi confirmat prin puncția lombară, care arată o presiune crescută a LCR (de obicei > 30 cm LCR), dar constituenți normali ai LCR.

management

Managementul poate fi dificil și nu există dovezi care să susțină vreun tratament specific. Scăderea în greutate la pacienții supraponderali poate fi utilă, dar este dificil de realizat. Acetazolamida sau topiramatul pot ajuta la scăderea presiunii intracraniene, acesta din urmă ajutând probabil scăderea în greutate la unii pacienți. Puncția lombară repetată este un tratament eficient pentru durerile de cap, dar poate fi dificilă din punct de vedere tehnic la pacienții obezi și este adesea prost tolerată. Pacienții care nu răspund, la care edemul papilar cronic amenință vederea, pot necesita fenestrarea tecii nervului optic sau un șunt lombo-peritoneal.

Leziuni la cap

Diagnosticul traumatismului cranian este de obicei clar - fie din istoric, fie din semne de traumatism extern la cap. Leziunile cerebrale sunt mai probabile cu fractura craniului, dar pot apărea fără. Nervii cranieni individuali pot fi afectați în fracturile oaselor faciale sau ale bazei craniului. Efectele intracraniene pot fi substanțiale și îmbracă mai multe forme: hematom extradural (colectare de sânge între craniu și dura); hematom subdural (colectare de sânge între dura și suprafața creierului); și hematom intracerebral sau leziune axonală difuză.

Indiferent de patologia care apare, RIP rezultat poate duce la coning (vezi Figurile 26.35 și 26.36). Hematoamele sunt identificate prin CT și gestionarea se face prin drenaj chirurgical, de obicei printr-o gaură de bavură. Fracturile penetrante ale craniului duc la un risc crescut de infecție. Sechelele pe termen lung includ cefaleea, declinul cognitiv și depresia, toate contribuind la dificultăți sociale, de muncă, de personalitate și familiale semnificative.

Hematomul subdural poate apărea spontan, în special la pacienții tratați cu anticoagulante, la bătrânețe și la abuzul de alcool. Poate exista sau nu un istoric de traumă. Pacienții prezintă afectare subacută a funcției cerebrale, atât la nivel global (obtudație și comă), cât și focal (hemipareză, convulsii). Durerea de cap poate să nu fie prezentă. Diagnosticul trebuie luat întotdeauna în considerare la cei care prezintă un nivel redus de conștient.

TULBURĂRI ALE FUNCȚIEI CEREBELARE

Disfuncția cerebeloasă se poate manifesta ca necoordonare a funcției membrelor, ataxie de mers (p. 1168), vorbire sau mișcări oculare. Disfuncția acută poate fi cauzată de alcool sau medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală (în special medicamentele antiepileptice care blochează canalele de sodiu, fenitoină și carbamazepină).

Modificările inflamatorii ale cerebelului pot provoca simptome ca urmare a unor infecții (în special herpes zoster) sau ca fenomen paraneoplazic. Ataxiile spinocerebeloase ereditare sunt descrise la pagina 1198; se manifestă ca ataxii progresive la vârsta mijlocie și înaintată, adesea cu alte caracteristici neurologice care ajută la diagnosticul specific.

TULburări ale coloanei vertebrale și ale măduvei spinării

Măduva spinării și rădăcinile spinării pot fi afectate de boli intrinseci sau de tulburări ale meningelor și oaselor din jur. Prezentarea clinică a acestor afecțiuni depinde de nivelul anatomic la care cordonul sau rădăcinile sunt afectate, precum și de natura procesului patologic implicat. Este important să recunoaștem când măduva spinării este expusă riscului de comprimare (p. 1220), astfel încât să se poată lua măsuri urgente.

Spondiloza cervicală

Spondiloza cervicală este rezultatul osteoartritei la nivelul coloanei cervicale. Se caracterizează prin degenerarea discurilor intervertebrale și formarea de osteofite. O astfel de „uzură" este extrem de comună și modificări radiologice sunt frecvent întâlnite la indivizii asimptomatici peste 50 de ani. Spondiloza poate fi asociată cu disfuncție neurologică. În ordinea frecvenței, nivelurile vertebrale C5/6, C6/7 și C4/5 afectează rădăcinile C6, C7 și, respectiv, C5 (Fig. 26.43).

Radiculopatia cervicală

Debutul acut al compresiei unei rădăcini nervoase are loc atunci când un disc prolapsează lateral. Debutul mai gradual se poate datora invadării osteofite a foramenelor intervertebrale.

Fig. 26.43 RMN care arată compresia cordonului cervical (săgeată) în spondiloza cervicală.

26.92 Semne fizice în compresia rădăcinii cervicale

management

Procedurile chirurgicale, inclusiv laminectomia și discectomia anterioară, pot opri progresia dizabilității, dar îmbunătățirea neurologică nu este regula. Decizia cu privire la intervenția

chirurgicală poate fi dificilă. Manipularea manuală a coloanei cervicale nu are niciun beneficiu dovedit și poate precipita deteriorarea neurologică acută.

Prognoză

Prognosticul mielopatiei cervicale este variabil. La mulți pacienți, starea se stabilizează sau chiar se îmbunătățește fără intervenție. Dacă progresia duce la disfuncția sfincterului sau semne piramidale, trebuie luată în considerare decompresia chirurgicală.

Caracteristici clinice

Pacientul se plânge de durere la nivelul gâtului care poate radia în distribuția rădăcinii nervoase afectate. Gâtul este ținut rigid și mișcările gâtului pot exacerba durerea. Parestezia și pierderea senzorială pot fi găsite în segmentul afectat și pot exista semne mai mici ale neuronilor motori, inclusiv slăbiciune, epuizare și afectare reflexă (Caseta 26.92).

Investigatii

Acolo unde nu există traumatisme, imagistica nu trebuie efectuată pentru durerea cervicală izolată. Razele X oferă beneficii limitate, cu excepția excluderii leziunilor distructive. RMN-ul este investigația de elecție la cei cu simptome radiculare. Studiile electrofiziologice se adaugă rareori la examenul clinic și au devenit mai puțin importante odată cu apariția RMN.

management

Tratamentul conservator cu analgezice și fizioterapie are ca rezultat rezolvarea simptomelor la marea majoritate a pacienților, dar câțiva necesită o intervenție chirurgicală sub formă de discectomie sau decompresie radiculară.

Mielopatie cervicală

Hernia dorsomedială a unui disc și dezvoltarea barelor osoase transversale sau a osteofitelor posterioare pot duce la presiune asupra măduvei spinării sau a arterei spinale anterioare, care alimentează cele două treimi anterioare ale măduvei (vezi Fig. 26.43).

Caracteristici clinice

Debutul este de obicei insidios și nedureros, dar poate apărea o deteriorare acută după traumatisme, în special leziunea de hiperextensie. Semnele neuronului motor superior se dezvoltă la nivelul membrelor, spasticitatea picioarelor apărând de obicei înainte ca brațele să fie implicate. Pierderea senzorială la nivelul membrelor superioare este frecventă, producând furnicături, amorțeală și pierderea propriocepției la nivelul mâinilor, cu

stângăcie progresivă. Manifestările senzoriale la nivelul picioarelor sunt mult mai puțin frecvente. Deficitul neurologic progresează, de obicei, treptat, iar tulburarea micției este o caracteristică foarte tardivă.

Investigatii

RMN (vezi Fig. 26.43) (sau mai rar mielografia) va direcționa intervenția chirurgicală. RMN oferă și informații despre starea măduvei spinării la nivelul compresiei.

Spondiloza lombară

Acest termen acoperă boala degenerativă a discului și modificarea osteoartritică a coloanei lombare. Durerea în distribuția rădăcinilor lombare sau sacrale („sciatica”) se datorează aproape întotdeauna protruziei discului, dar poate fi o caracteristică a altor tulburări rare, dar importante, inclusiv tumora coloanei vertebrale, boli maligne ale pelvisului și tuberculoza corpurilor vertebrale.

Hernie de disc lombară

În timp ce hernia de disc lombară acută este adesea precipitată de traumă (de obicei ridicarea greutăților grele în timp ce coloana vertebrală este îndoită), factorii genetici pot fi, de asemenea, importanți. Nucleul pulpos se poate umfla sau se poate rupe prin inelul fibros, dând naștere la presiune asupra terminațiilor nervoase din ligamentele coloanei vertebrale, modificări ale articulațiilor vertebrale sau presiune asupra rădăcinilor nervoase.

Fiziopatologia

Mecanica alterată a coloanei vertebrale lombare duce la pierderea lordozei lombare și poate exista spasm al musculaturii paraspinale. Presiunea radiculară este sugerată de limitarea flexiei șoldului pe partea afectată dacă piciorul drept este ridicat (semnul Lasegue). Dacă este implicată a treia sau a patra rădăcină lombară, semnul Lasegue poate fi negativ, dar durerea de spate poate fi indusă de hiperextensia șoldului (testul de întindere a nervului femural). Rădăcinile cel mai frecvent afectate sunt S1, L5 și L4; semnele presiunii radiculare la aceste niveluri sunt rezumate în Caseta 26.93.

Caracteristici clinice

Debutul poate fi brusc sau treptat. Alternativ, episoadele repetate de dureri de spate pot preceda sciatica cu luni sau ani. Durerea constantă este resimțită în regiunea lombară și poate radia către fese, coapsă, gambe și picior. Durerea este exacerbată prin tuse sau încordare, dar poate fi atenuată dacă stați culcat.

Investigatii

Raze X simple ale coloanei lombare au o valoare mică în diagnosticul bolii discului lombar, deși pot arăta alte afecțiuni, cum ar fi infiltrarea malignă a unui corp vertebral. În timp ce CT poate oferi imagini utile ale proeminenței discului și/sau îngustării orificiilor de ieșire, RMN este investigația de elecție, dacă este disponibilă, deoarece țesuturile moi sunt bine ilustrate.

management

Aproximativ 90% dintre pacienții cu sciatică se recuperează în urma tratamentului conservator cu analgezie și mobilizare precoce; odihna la pat nu ajută la recuperare. Pacientul trebuie instruit în exerciții de întărire a spatelui și sfătuit să evite manevrele fizice care pot încorda coloana lombară. Injecțiile cu anestezic local sau corticosteroizi pot fi un tratament adjuvant util dacă simptomele se datorează leziunii ligamentare sau disfuncției articulare. Poate fi necesar să se ia în considerare intervenția chirurgicală dacă nu există un răspuns la tratamentul conservator sau dacă se dezvoltă deficite neurologice progresive. Prolapsul discului central cu simptome și semne bilaterale și tulburări ale funcției sfincterului necesită decompresie chirurgicală urgentă.

Stenoza canalului lombar

Acest lucru se întâmplă cu un canal spinal lombar îngustat congenital, exacerbat de modificările degenerative care apar de obicei odată cu vârsta.

Fiziopatologia

Se crede că simptomele stenozei spinării se datorează compromisului vascular local secundar stenozei canalului, făcând rădăcinile nervoase ischemice și intolerante la cererea crescută care apare la efort.

Caracteristici clinice

Pacienții, care sunt de obicei vârstnici, dezvoltă slăbiciune indusă de efort și parestezie la nivelul picioarelor („claudicație spinală”). Aceste simptome progresează cu efortul continuu, de multe ori până la punctul în care pacientul nu mai poate merge, dar sunt rapid ameliorate printr-o scurtă perioadă de odihnă. Examenul fizic în repaus arată păstrarea pulsurilor periferice cu absența reflexelor gleznei. Slăbiciunea sau pierderea senzorială pot fi aparente numai dacă pacientul este examinat imediat după exercițiu.

Investigatii

Investigația de primă alegere este RMN-ul, dar contraindicațiile (habitus corporal, implanturi metalice) pot face necesară CT sau mielografia.

management

Laminectomia lombară poate oferi ameliorarea simptomelor și recuperarea toleranței normale la efort.

Compresia măduvei spinării

Compresia măduvei spinării este una dintre cele mai frecvente urgențe neurologice întâlnite în practica clinică, iar cauzele uzuale sunt enumerate în Caseta 26.94. O leziune care ocupă spațiu în canalul spinal poate deteriora țesutul nervos fie direct prin presiune, fie indirect prin interferarea cu alimentarea cu sânge. Edemul din obstrucția venoasă afectează funcția neuronală, iar ischemia din obstrucția arterială poate duce la necroză a măduvei spinării. Stadiile incipiente ale leziunilor sunt reversibile, dar neuronii grav afectați nu se recuperează; de aici importanta diagnosticului si tratamentului precoce.

Caracteristici clinice

Debutul simptomelor compresiei măduvei spinării este de obicei lent (peste săptămâni), dar poate fi acut ca urmare a traumatismelor sau a metastazelor, mai ales dacă există o ocluzie arterială asociată. Simptomele sunt prezentate în Caseta 26.95.

Durerea și simptomele senzoriale apar precoce, în timp ce slăbiciunea și disfuncția sfincterului sunt de obicei manifestări tardive. Semnele variază în funcție de nivelul de compresie a cordonului și de structurile implicate. Poate exista

26.95 Simptome de compresie a măduvei spinării

Durere

Localizat peste coloana vertebrală sau într-o distribuție rădăcină, care poate fi agravată de tuse, strănut sau încordare

Senzorial

Parestezii, amorţeli sau senzații de frig, în special la nivelul membrelor inferioare, care se răspândesc proximal, adesea la un nivel pe trunchi

Motor

Slăbiciune, greutate sau rigiditate a membrelor, cel mai frecvent picioare

Sfincterele

Urgența sau ezitarea micțiunii, ducând în cele din urmă la retenție urinară

Semne ale neuronului motor superior și pierderea senzorială la toate cele patru membre

Slăbiciune a diafragmei (nerv frenic)

Cervical, C5-T1

Semne de neuron motor inferior și pierderea senzorială segmentară în brațe; semne ale neuronului motor superior la nivelul picioarelor

Slăbiciune musculară respiratorie (intercostală).

Cordonul toracic

Paraplegie spastică cu nivel senzorial pe trunchi

Slăbiciunea picioarelor, pierderea sacrală a senzației și răspunsurile extensorii plantare

Cauda equina

Măduva spinării se termină aproximativ la nivelul coloanei vertebrale T12/L1, iar leziunile coloanei vertebrale sub acest nivel pot provoca doar semne inferioare ale neuronului motor prin afectarea caudei equina.

26.97 Investigarea sindromului acut al măduvei spinării

RMN al coloanei vertebrale sau • Radiografia toracică

mielografie • LCR

Raze X simple ale coloanei vertebrale • Ser B12

sensibilitate la percuție peste coloana vertebrală dacă există o boală vertebrală și aceasta poate fi asociată cu o cifoză locală. Implicarea rădăcinilor la nivelul compresiei poate provoca tulburări senzoriale dermatomale și semne motorii inferioare corespunzătoare. Întreruperea fibrelor din măduva spinării determină pierderea senzorială (p. 1164) și semne ale neuronilor motori superiori sub nivelul leziunii și există adesea tulburări ale funcției sfincterului. Distribuția acestor semne variază în funcție de nivelul leziunii (caseta 26.96).

Sindromul Brown-Sequard (vezi Fig. 26.19E, p. 1164) apare dacă afectarea este limitată la o parte a cordonului; constatările sunt explicate prin anatomia căilor senzoriale (vezi Fig. 26.10, p. 1147). În cazul leziunilor compresive, există de obicei o bandă de durere la nivelul leziunii în distribuția rădăcinilor nervoase supuse compresiei.

Investigatii

Pacienții cu antecedente de sindrom medular acut sau subacut trebuie investigați de urgență, așa cum este enumerat în Caseta 26.97. Investigația de elecție este RMN (Fig. 26.44), deoarece poate defini amploarea compresiei și anomalia asociată a țesuturilor moi (Fig. 26.45). Razele X simple pot arăta distrugeri osoase și anomalii ale țesuturilor moi. Investigațiile de rutină, inclusiv radiografia toracică, pot furniza dovezi ale bolii sistemice. Dacă se efectuează mielografie, LCR trebuie luat pentru analiză; în cazul blocului spinal complet, aceasta arată un număr normal de celule cu o proteină foarte ridicată care provoacă decolorarea galbenă a lichidului (sindromul Froin). Riscul de deteriorare acută după mielografie în compresia măduvei spinării înseamnă că neurochirurgii trebuie alertați

înainte de a fi întreprinsă. Acolo unde o tumoare secundară cauzează compresia, poate fi necesară o biopsie cu ac pentru a stabili un diagnostic tisular.

management

Tratamentul și prognosticul depind de natura leziunii de bază. Tumorile benigne trebuie excizate chirurgical și se poate aștepta o bună recuperare funcțională, cu excepția cazului în care s-a dezvoltat un deficit neurologic marcat înainte de diagnostic. Compresia extradurală din cauza malignității este cea mai frecventă cauză a compresiei măduvei spinării în țările dezvoltate și are un prognostic prost. Funcția utilă poate fi recâștigată dacă tratamentul, cum ar fi radioterapia, este inițiat în 24 de ore de la debutul slăbiciunii severe sau a disfuncției sfincterului; managementul ar trebui să implice o cooperare strânsă atât cu oncologii, cât și cu neurochirurgii.

Compresia măduvei spinării din cauza tuberculozei este frecventă în unele zone ale lumii și poate necesita tratament chirurgical. Aceasta ar trebui urmată de chimioterapie antituberculoasă adecvată (p. 693) pentru an

perioadă prelungită. Leziunile traumatice ale coloanei vertebrale necesită tratament neurochirurgical de specialitate.

Boli intrinseci ale măduvei spinării

Există multe tulburări care interferează cu funcția măduvei spinării din cauza implicării necompresive a măduvei spinării în sine. O listă a acestor tulburări este dată în Caseta 26.98. Simptomele și semnele sunt, în general, similare cu cele care ar apărea în cazul compresiei extrinseci (vezi Casetele 26.95 și 26.96), deși o pierdere senzorială suspendată (vezi Fig. 26.19F, p. 1164) poate apărea numai cu o boală intrinsecă precum siringomielia. Simptomele urinare apar de obicei mai devreme în cursul unei tulburări intrinseci a cordonului decât în cazul tulburărilor de compresie.

Investigarea bolii intrinseci începe cu imagistica pentru a exclude o leziune compresivă. RMN oferă cele mai multe informații despre leziunile structurale, cum ar fi diastematomielia, siringomielia (Fig. 26.46) sau tumorile intrinseci. Schimbarea nespecifică a semnalului poate fi observată în măduva spinării în afecțiuni inflamatorii (vezi Fig. 26.28, p. 1191) sau infecțioase și alte tulburări, cum ar fi deficitul de vitamina B12. Puncția lombară sau testele de sânge pot fi necesare pentru a face un diagnostic specific.

BOLI NERVILOR PERIFERICI

Tulburările sistemului nervos periferic sunt frecvente și pot afecta componentele motorii, senzoriale sau autonome, fie izolat, fie în combinație. Sediul patologiei poate fi rădăcina nervoasă (radiculopatie), plexul nervos (plexopatie) sau nervul (neuropatie). Neuropatiile se pot prezenta sub formă de mononeuropatie (un singur nerv afectat), mononeuropatii multiple („mononevrita multiplex") sau o polineuropatie simetrică (caseta 26.99). Nervii cranieni 3-12 au aceleași caracteristici tisulare ca și nervii periferici din altă parte și sunt supuși aceleiași game de boli.

Fiziopatologia

Pot apărea leziuni ale corpului celulei nervoase (axon) sau tecii de mielină (celula Schwann), ducând la neuropatii axonale sau demielinizante. Distincția este

important, deoarece numai neuropatiile demielinizante sunt de obicei susceptibile la tratament; realizarea distincției necesită neurofiziologie (studii de conducere nervoasă și electromiografie, pp. 1151 și 1152). Neuropatiile pot apărea în asociere cu multe boli sistemice, toxine și medicamente (caseta 26.100).

Caracteristici clinice

Implicarea nervilor motori produce caracteristici ale unei leziuni ale neuronului motor inferior (p. 1162). Simptomele și semnele de implicare a nervului senzitiv depind de tipul de nerv senzitiv implicat (p. 1164); neuropatiile cu fibre mici sunt adesea dureroase. Implicarea autonomă poate determina hipotensiune arterială posturală, tulburări de transpirație, ritm cardiac și funcții gastro-intestinale, vezicii urinare și sexuale; neuropatiile autonome izolate sunt rare și complică mai frecvent alte neuropatii.

Investigatii

Investigațiile necesare reflectă spectrul larg de cauze (caseta 26.101). Testele neurofiziologice sunt cheie în discriminarea între neuropatiile demielinizante și axonale și

în identificarea neuropatiilor prin captare. Majoritatea neuropatiilor sunt de tip axonal cronic.

Boala Charcot-Marie-Tooth (CMT)

Neuropatie ereditară cu risc de paralizie de presiune (HNPP)

Neuropatii ereditare senzoriale ± autonome (HSN, HSAN)

Polineuropatia amiloidă familială

Amiotrofie nevralgică ereditară

Droguri

Amiodarona

Antibiotice (dapsonă, izoniazidă, metronidazol, etambutol)

Antiretrovirale

Chimioterapia (cisplatină, vincristină, talidomidă)

Fenitoină

Toxine

Alcool

Protoxid de azot (utilizare recreativă)

Rareori: plumb, arsenic, mercur, organofosfați, solvenți

Deficiențe de vitamine

Tiamina • Vitamina B12

Piridoxina • Vitamina E

Infecții

HIV • Bruceloză

Lepră

Inflamator

Sindromul Guillain-Barre

Poliradiculoneuropatia demielinizantă inflamatorie cronică

Vasculita (poliarterita nodoza, granulomatoza cu poliangeita (cunoscuta si ca granulomatoza Wegener), artrita reumatoida, LES)

Paraneoplazice (mediate de anticorpi)

Condiții medicale sistemice

Diabet • Sarcoidoza

Insuficiență renală

Boală malignă

• Infiltrare

Alții

Paraproteinemii • Boală critică

Polineuropatie/miopatie de amiloidoză

Droguri și toxine

(vezi Caseta 26.99)

Stări de deficit

(vezi Caseta 26.99)

Ereditar

Infecție (vezi Caseta 26.99)

Idiopat

Demielinizant

Poliradiculoneuropatia demielinizantă inflamatorie cronică

Neuropatie motorie multifocală

Neuropatie demielinizantă asociată cu paraproteine

Boala Charcot-Marie-Tooth tip I și tip X

Neuropatie prin captare

Compresia focală sau blocarea este cauza obișnuită a unei mononeuropatii. Simptomele și semnele neuropatiei prin captare sunt enumerate în Caseta 26.102. Neuropatiile prin captare pot afecta pe oricine, dar diabetul, excesul de alcool sau toxine sau sindroamele genetice pot fi cauze predispozante. Dacă nu s-a produs pierderea axonală, neuropatiile prin captare se vor recupera, cu condiția înlăturării cauzei primare, fie prin evitarea precipitării activității, fie prin decompresie chirurgicală.

Neuropatie multifocală

Neuropatia multifocală (mononeurită multiplex) se caracterizează prin leziuni ale rădăcinilor nervoase multiple, nervilor periferici sau nervilor cranieni (Caseta 26.103). Vasculita este o cauză frecventă, fie ca parte a unei boli sistemice, fie izolată la nivelul nervilor, fie poate apărea pe fondul unei polineuropatii (de exemplu, diabetul). Neuropatia motorie multifocală (MMN) cu bloc de conducere este o neuropatie motorie pură rară, care afectează de obicei brațele; ea

26.103 Cauzele mononeuropatiei multifocale

Axonal (definit pe studiile de conducere nervoasă)

Vasculita (sistemica sau nesistemica)

Diabet zaharat

Sarcoidoza

Infecție (HIV, hepatită C, boala Lyme, lepră, difterie)

Demielinizare focală cu/fără bloc de conducere

Neuropatie motorie multifocală

Neuropatii de compresie multiplă (de obicei în asociere cu o boală de bază, cum ar fi diabetul sau alcoolismul)

Neuropatie senzorială și motorie demielinizantă dobândită multifocală (MaDSAM)

Neuropatie ereditară cu predispoziție la paralizie de presiune (gena 22 a proteinei mielinei periferice autosomal dominantă)

Limfom

este asociat cu anticorpi anti-GM1 în aproximativ 50% și răspunde la imunoglobulina intravenoasă.

Polineuropatia

O polineuropatie este de obicei asociată cu un model „dependent de lungime”, care apare mai întâi în nervii periferici cei mai lungi și afectând membrele inferioare distale înaintea membrelor superioare. Simptomele și semnele senzoriale se dezvoltă într-o distribuție ascendentă „mănuși și ciorapi” (p. 1164). În neuropatiile inflamatorii demielinizante, patologia poate fi mai neuniformă, afectând mai degrabă membrele superioare decât cele inferioare.

Sindromul Guillain-Barre

Sindromul Guillain-Barre (GBS) este un grup eterogen de afecțiuni mediate imun, cu o incidență de 1-2/100 000/an. În Europa și America de Nord, cea mai frecventă variantă este o polineuropatie demielinizantă inflamatorie acută (AIDP). Variantele axonale, fie motorii (neuropatia axonală acută motorie, AMAN) fie senzoriomotorii (neuropatia axonală acută motorie și senzorială, AMSAN), sunt mai frecvente în China și Japonia și reprezintă 10% din GBS în țările occidentale (deseori asociate cu Campylobacter jejuni). Semnul distinctiv este o paralizie acută care evoluează pe parcursul zilelor sau săptămânilor cu pierderea reflexelor tendinoase. Aproximativ două treimi dintre cei cu AIDP au antecedente de infecție, iar un răspuns autoimun declanșat de infecția anterioară provoacă demielinizare. Au fost descrise un număr de variante de GBS, asociate cu anticorpi anti-gangliozidi specifici; cel mai bine recunoscut este sindromul Miller Fisher, care implică anticorpi anti-GQ1b.

Caracteristici clinice

Parestezia distală și durerea preced slăbiciunea musculară care urcă rapid de la membrele inferioare la cele superioare și este mai marcată proximal decât distal. Slăbiciunea facială și bulbară se dezvoltă în mod obișnuit, iar slăbiciunea respiratorie care necesită suport ventilator apare în 20% din cazuri. Slăbiciunea progresează în maxim 4 săptămâni

(de obicei mai puțin). Deteriorarea rapidă a insuficienței respiratorii se poate dezvolta în câteva ore. Examenul arată slăbiciune difuză cu pierderea reflexelor. Sindromul Miller Fisher se prezintă cu oftalmoplegie internă și externă, ataxie și areflexie.

Investigatii

Proteina LCR este crescută, dar poate fi normală în primele 10 zile. De obicei, nu există o creștere a numărului de celule albe din LCR (> 10 x 106 celule/l sugerează un diagnostic alternativ). Modificările electrofiziologice pot apărea după aproximativ o săptămână, cu bloc de conducere și încetinirea motorului multifocal, uneori cel mai evidentă proximal ca unde F întârziate (p. 1152). Anticorpii împotriva gangliozidei GM1 se găsesc în aproximativ 25%, de obicei în forma axonală motorie. Alte cauze ale unei paralizii neuromusculare acute ar trebui excluse (de exemplu, poliomielita, botulismul, difteria, sindroamele măduvei spinării sau miastenia), mai degrabă prin anamneză și examinare decât prin investigații.

management

Măsurile de susținere pentru prevenirea escarelor de presiune și a trombozei venoase profunde sunt esențiale. Monitorizarea regulată a funcției respiratorii (capacitatea vitală) este necesară în faza acută, deoarece insuficiența respiratorie se poate dezvolta cu puține avertismente. Tratamentul activ cu schimb de plasmă sau terapie cu imunoglobuline intravenoase scurtează durata ventilației și îmbunătățește prognosticul (Caseta 26.104). În general, 80% dintre pacienți se recuperează complet în 3-6 luni, 4% mor, iar restul suferă de dizabilitate neurologică reziduală, care poate fi severă. Caracteristicile nefavorabile de prognostic includ vârsta înaintată, rapidă

26.104 Imunoglobuline intravenoase și schimb de plasmă în sindromul Guillain-Barre

„În sindromul Guillain-Barre sever (GBS), imunoglobulina intravenoasă (IgIV) începută în decurs de 2 săptămâni de la debut grăbește recuperarea la fel de mult ca schimbul de plasmă (PE). Evenimentele adverse nu sunt semnificativ mai frecvente cu nici un tratament, dar IgIV este mult mai probabil să fie finalizată decât PE. „În SGB ușoară, 2 sesiuni de PE sunt semnificativ superioare niciuna; in boala moderata, 4 sedinte sunt semnificativ superioare la 2; iar în cazul bolii severe, 6 ședințe nu sunt semnificativ mai bune decât 4. PE este mai benefică atunci când este începută în decurs de 7 zile de la debutul bolii, mai degrabă decât mai târziu, dar este totuși benefică la pacienții tratați până la 30 de zile după debutul bolii.

Hughes RAC, et al. Imunoglobulină intravenoasă pentru sindromul Guillain-Barre. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2012, numărul 7. Art. nr.: CD002063.

Raphael JC, și colab. Schimb de plasmă pentru sindromul Guillain-Barre. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2012, numărul 7. Art. nr.: CD001798.deteriorarea ventilatiei si evidenta pierderii axonale la EMG.

Polineuropatie cronică

Cele mai frecvente cauze axonale și demielinizante ale polineuropatiei sunt prezentate în Caseta 26.100. O polineuropatie axonală simetrică cronică, care evoluează în luni sau ani, este cea mai comună formă de neuropatie cronică. Diabetul zaharat este cea mai frecventă cauză, dar în aproximativ 25-50% nu poate fi găsită nicio cauză.

Neuropatie ereditară

Boala Charcot-Marie-Tooth (CMT) este un termen umbrelă pentru neuropatiile moștenite. Acest grup de sindroame are caracteristici clinice și genetice diferite. Cea mai comună CMT este CMT autozomal dominant moștenită tip 1, cauzată de obicei de duplicarea genei PMP-22 pe cromozomul 17. Semnele comune sunt pierderea distală (picioarele „sticlă de șampanie inversată"), adesea cu pes cavus și implicarea predominant motorie. De asemenea, apar forme de CMT legate de X și moștenite recesiv, care provoacă neuropatii demielinizante sau axonale.

Polineuropatia cronică demielinizantă

Neuropatiile cronice demielinizante dobândite includ neuropatia periferică demielinizantă inflamatorie cronică (CIDP), neuropatia motorie multifocală (vezi mai sus) și neuropatia demielinizantă asociată cu paraproteine. CIDP se prezintă de obicei cu modificări motorii și senzoriale recidivante sau progresive, care evoluează pe mai mult de 8 săptămâni (în distincție cu GBS mai acut). Este important să recunoaștem, deoarece de obicei răspunde la corticosteroizi, schimbul de plasmă sau imunoglobulinei intravenoase.

Aproximativ 10% dintre pacienții cu polineuropatie demielinizantă dobândită au o paraproteină serică anormală, uneori asociată cu o malignitate limfoproliferativă. Ele pot demonstra, de asemenea, anticorpi pozitivi la glicoproteina asociată mielinei (anticorpi anti-MAG).

Plexopatie brahială

Traumatismele afectează de obicei fie părțile superioare, fie inferioare ale plexului brahial, în funcție de mecanica leziunii. Caracteristicile clinice depind de locul anatomic al leziunii (Caseta 26.105). Părțile inferioare ale plexului brahial sunt vulnerabile la infiltrarea de la sân sau tumori pulmonare apicale (Tumora Pancoast, p. 701)

sau deteriorarea prin iradiere terapeutică; ele pot fi, de asemenea, comprimate de o coastă cervicală sau o bandă fibroasă între C7 și prima coastă la ieșirea toracală.

O plexopatie brahială acută de origine inflamatorie probabilă se poate prezenta cu „amiotrofie nevralgică". Durerea severă de umăr precede apariția unei leziuni neregulate de plex brahial superior, cu implicare motorie și/sau senzorială. Nu există un tratament specific și recuperarea este adesea incompletă; poate recidiva în aproximativ 25% și există o formă ereditară autozomal dominantă rară. Apariția veziculelor ar trebui să indice diagnosticul alternativ al zosterului motor.

Plexopatie lombosacrală

Leziunile plexului lombo-sacral pot fi cauzate de infiltrarea neoplazica sau compresia de catre hematoame retroperitoneale. O vasculopatie a vaselor mici poate produce o plexopatie lombară unilaterală sau bilaterală în asociere cu diabet zaharat de tip 2 („amiotrofie diabetică") sau o formă idiopatică la pacienții non-diabetici. Aceasta se prezintă cu pierderea dureroasă a cvadricepsului cu slăbiciune a extensiei genunchiului și un reflex absent al genunchiului.

Leziuni ale rădăcinii spinării

Leziunile rădăcinii spinării (radiculopatie) sunt descrise mai sus. Caracteristicile clinice includ slăbiciunea și pierderea musculară și pierderea senzorială și reflexă dermatomală,

care reflectă modelul rădăcinilor implicate. Durerea în mușchii inervați de rădăcinile afectate poate fi proeminentă.

BOLI ALE JONCȚIUNII NEUROMUSCULARE

Miastenia gravis

Aceasta este cea mai frecventă cauză de slăbiciune obositoare, în evoluție acută și afectează de preferință mușchii oculari, faciali și bulbari.

Fiziopatologia

Miastenia gravis este o boală autoimună, cel mai frecvent cauzată de anticorpii la receptorii de acetilcolină din membrana post-joncțională a joncțiunii neuromusculare, care se găsesc la aproximativ 80% dintre pacienții afectați. Blocarea rezultată a transmisiei neuromusculare și răspunsul inflamator mediat de complement reduce numărul de receptori de acetilcolină și deteriorează placa terminală (Fig. 26.47). Alți anticorpi pot produce o imagine clinică similară, în special autoanticorpi la kinaza specifică mușchilor (MuSK), care este implicată în reglarea și menținerea receptorilor de acetilcolină.

Aproximativ 15% dintre pacienți (în principal cei cu debut tardiv) au un timom, majoritatea celorlalți prezentând hiperplazie foliculară timică. Pacienții miastenici prezintă un risc mai mare de apariție a bolilor autoimune specifice organelor asociate. Ca și în cazul altor procese autoimune, declanșatorii nu sunt întotdeauna evidente, dar unele medicamente (de exemplu penicilamina) pot declanșa un sindrom miastenic mediat de anticorpi care poate persista după retragerea medicamentului. Alte medicamente, în special aminoglicozidele și chinolonele, pot exacerba blocajul neuromuscular și trebuie evitate la pacienții cu miastenie.

Caracteristici clinice

Miastenia gravis se prezintă de obicei între 15 și 50 de ani și există o preponderență feminină la pacienții mai tineri. La pacienții în vârstă, bărbații sunt mai frecvent afectați. Tinde să urmeze un curs recidivant și remisiv.

Cel mai evident simptom este slăbiciunea musculară obositoare; mișcarea este inițial puternică, dar slăbește rapid pe măsură ce continuă utilizarea mușchilor. Agravarea simptomelor spre sfârșitul zilei sau după exerciții fizice este caracteristică. Nu există semne senzoriale sau semne de implicare a SNC, deși slăbiciunea mușchilor oculomotori poate imita o tulburare a mișcării oculare centrale. Primele simptome sunt de obicei ptoza intermitentă sau diplopie, dar apare și slăbiciune la mestecat, înghițire, vorbire sau mișcarea membrelor. Orice mușchi al membrelor poate fi afectat, cel mai frecvent cei ai centurii scapulare; pacientul este incapabil să îndeplinească sarcini peste nivelul umerilor, cum ar fi pieptănarea părului, fără odihnă frecventă. Mușchii respiratori pot fi implicați, iar insuficiența respiratorie este o cauză de deces care poate fi evitată. Aspirația poate apărea

dacă tusea este ineficientă. Sprijinul ventilator este necesar acolo unde slăbiciunea este severă sau cu debut brusc.

Investigatii

Injectarea intravenoasă a anticolinesterazei cu acțiune scurtă, bromură de edrofoniu (testul Tensilon®), este mai puțin utilizată decât înainte. Îmbunătățirea funcției musculare are loc în 30 de secunde și persistă de obicei timp de 2-3 minute, dar testul nu este universal specific sau sensibil. Acoperirea cu atropină intravenoasă este necesară pentru a evita bradicardia. Planificarea în prealabil a evaluării (de exemplu, vorbirea sau mișcările membrelor) permite o anumită obiectivitate în măsurarea efectului.

Stimularea repetitivă în timpul studiilor de conducere nervoasă poate arăta un răspuns decrementar caracteristic (p. 1151) dacă mușchiul a fost afectat clinic. Anticorpii antiMuSK sunt mai frecventi la pacienții cu anticorpi negativi pentru receptorul de acetilcolină cu implicare bulbară proeminentă. Toți pacienții ar trebui să aibă un CT toracic pentru a exclude timomul, în special cei fără anticorpi anti-receptori de acetilcolină. Screening-ul pentru tulburările autoimune asociate, în special bolile tiroidiene, este important.

management

Scopurile tratamentului sunt maximizarea activității acetilcolinei la receptorii rămași în joncțiunile neuromusculare și limitarea sau desființarea atacului imunologic asupra plăcilor terminale motorii.

Durata de acțiune a acetilcolinei este prelungită prin inhibarea acetilcolinesterazei. Cel mai frecvent utilizat medicament anticolinesterazic este piridostigmina. Efectele secundare muscarinice, inclusiv diareea și colici, pot fi controlate de propantelină. Supradozajul anticolinesterazic poate provoca o „criză colinergică” din cauza blocării depolarizării plăcilor terminale motorii, cu fasciculație musculară, paralizie, paloare, transpirație, salivație excesivă și pupile mici. Acest lucru poate fi

26.106 Tratamentul imunologic al miasteniei

Tratamente acute

Imunoglobulina intravenoasa

Reduce producția de anticorpi și reduce rapid slăbiciunea

Schimb de plasmă

Eliminarea anticorpilor din sânge poate produce o îmbunătățire marcată; aceasta este de obicei scurtă, deci este rezervată în mod normal pentru criza miastenică sau pentru pregătirea preoperatorie

Tratamente pe termen lung

Tratamentul cu corticosteroizi

Îmbunătățirea este de obicei precedată de exacerbarea marcată a simptomelor miastenice, așa că tratamentul trebuie inițiat în spital.

De obicei, este necesar să se continue tratamentul luni sau ani, riscând efecte adverse

Tratamentul imunosupresiei farmacologice

Azatioprina 2,5 mg/kg zilnic reduce doza necesară de steroizi și poate permite retragerea acestora. Efectul asupra caracteristicilor clinice poate fi amânat cu luni de zile

Micofenolat: utilizat mai rar

Timectomie

Ar trebui luat în considerare la orice pacient cu anticorpi pozitivi sub 45 de ani, cu simptome care nu se limitează la mușchii extraoculari, cu excepția cazului în care boala a fost stabilită de mai mult de 7 ani.

Poate fi necesar pentru timoma, distins de slăbiciune severă datorată exacerbarii miasteniei („criză miastenică”) din cauza caracteristicilor clinice și, dacă este necesar, prin injectarea unei doze mici de edrofoniu.

Tratamentul imunologic al miasteniei este prezentat în Caseta 26.106. Timectomia poate îmbunătăți prognosticul general, dar așteaptă confirmarea studiului clinic. Prognosticul este variabil și remisiile pot apărea spontan. Când miastenia este în întregime oculară, prognosticul este excelent, iar dizabilitate ușoară. Pacienții tinere de sex feminin cu boală generalizată pot beneficia de timectomie, în timp ce pacienții mai în vârstă sunt mai puțin probabil să aibă o remisie în ciuda tratamentului. Progresia rapidă a bolii la mai mult de 5 ani de la debut este mai puțin frecventă.

Alte sindroame miastenice

Alte afecțiuni mai rare pot prezenta slăbiciune musculară din cauza transmiterii afectate prin joncțiunea neuromusculară. Cel mai frecvent dintre acestea este sindromul miastenic Lambert-Eaton (LEMS), care poate apărea ca fenomen inflamator sau paraneoplazic. Anticorpii la canalele de calciu pre-sinaptice dependente de tensiune (vezi Fig. 26.47) afectează eliberarea transmițătorului. Pacienții pot prezenta disfuncție autonomă (de exemplu, gură uscată) în plus față de slăbiciune musculară, dar semnul clinic cardinal este absența reflexelor tendinoase, care revin după contracția susținută a

mușchi. Afecțiunea este asociată cu o malignitate de bază într-un procent mare de cazuri și investigația trebuie îndreptată spre identificarea oricărui neoplasm. Afecțiunea este diagnosticată electrofiziologic prin prezența potențarii posttetanice a răspunsului motor la

stimularea nervoasă la o frecvență de 20-50/s. Tratamentul este cu 3,4-diaminopiridină sau piridostigmină și imunosupresie.

BOLI ALE MUSCHILOR

Boala musculară, fie ereditară sau dobândită, este rară. Cel mai tipic, se prezintă cu o slăbiciune simetrică proximală. Diagnosticul depinde de recunoașterea indiciilor clinice, cum ar fi implicarea cardiorespiratorie, evoluția, antecedentele familiale, expunerea la medicamente, prezența contracturilor, miotonia și alte caracteristici sistemice și de rezultatele investigației, cel mai important EMG și biopsia musculară. Sindroamele ereditare includ distrofiile musculare, canalopatiile musculare, miopatiile metabolice (inclusiv bolile mitocondriale) și miopatiile congenitale.

Distrofii musculare

Acestea sunt tulburări moștenite cu distrucție musculară progresivă și pot fi asociate cu afectarea cardiacă și/sau respiratorie și uneori cu caracteristici non-miopatice (Caseta 26.107). Distrofia miotonică este cea mai frecventă, cu o prevalență de aproximativ 12/100 000.

Caracteristici clinice

Modelul caracteristicilor clinice este definit de sindroamele specifice. Debutul este adesea în copilărie, deși unii pacienți, în special cei cu distrofie miotonică, se pot prezenta ca adulți. Pierderea și slăbiciunea sunt de obicei simetrice, fără fasciculații sau pierderi senzoriale, iar reflexele tendinoase sunt de obicei păstrate până la un stadiu tardiv. Slăbiciunea este de obicei proximală, cu excepția distrofiei miotonice de tip 1, când este distală.

Investigatii

Diagnosticul poate fi confirmat prin teste genetice moleculare specifice, completate cu EMG și biopsie musculară dacă este necesar. Creatin kinaza este semnificativ crescută în distrofinopatii (Duchenne și Becker), dar este normală sau moderat crescută în celelalte distrofii. Screening-ul pentru o anomalie cardiacă asociată (cardiomiopatie sau disritmie) este importantă.

management

Nu există o terapie specifică pentru majoritatea acestor afecțiuni, dar kinetoterapie și terapia ocupațională ajută pacienții să facă față dizabilității lor. Steroizii sunt utilizați în distrofia musculară Duchenne. Poate fi necesar tratamentul insuficienței cardiace sau aritmiei asociate (cu inserarea stimulatorului cardiac dacă este necesar); în mod similar, managementul complicațiilor respiratorii (inclusiv hipoventilația nocturnă) poate îmbunătăți calitatea vieții. Îmbunătățirile în ventilația non-invazivă au condus la îmbunătățiri semnificative ale supraviețuirii pacienților cu

Miopatii metabolice moștenite

Există un număr mare de tulburări ereditare rare care interferează cu căile biochimice care mențin aportul de energie (adenozin trifosfat, ATP) către mușchi. Acestea sunt în mare parte deficiențe moștenite în mod recesiv ale enzimelor necesare pentru metabolismul glicogenului sau a acizilor grași (P-oxidare) (caseta 26.108). Ele prezintă de obicei slăbiciune musculară și durere.

Tulburări mitocondriale

Bolile mitocondriale sunt discutate la pagina 65. Mitocondriile sunt prezente în toate țesuturile și disfuncția provoacă efecte larg răspândite, asupra vederii (atrofie optică, retinită pigmentară, cataractă), auzului (surditate senzorineurală) și asupra sistemului endocrin, cardiovascular, gastrointestinal și renal. Orice combinație a acestora ar trebui să ridice suspiciunea unei tulburări mitocondriale, mai ales dacă există dovezi de transmitere maternă.

Disfuncția mitocondrială poate fi cauzată de modificări fie ale ADN-ului mitocondrial, fie ale genelor care codifică procesele oxidative. Anomaliile genetice sau mutațiile ADN-ului mitocondrial pot afecta indivizi singuri și țesuturi individuale (cel mai frecvent mușchi). Astfel, pacienții cu intoleranță la efort, mialgie și uneori mioglobinurie recurentă pot prezenta mutații patogene izolate ale genelor care codifică căile de oxidare.

Tulburările moștenite ale căilor oxidative ale lanțului respirator din mitocondrii provoacă un grup de tulburări, fie limitate la mușchi, fie asociate cu caracteristici non-miopatice (Caseta 26.109). Multe dintre aceste tulburări mitocondriale sunt moștenite prin genomul mitocondrial, pe linia maternă (p. 53). Diagnosticul se bazează pe aspectul clinic, susținut de aspectul biopsiei musculare (de obicei, cu fibre „roșii zdrențuite” și/sau citocrom oxidază negative) și mutații specifice fie asupra sângelui, fie, mai sigur, testării musculare. Mutațiile pot fi cauzate fie de mutații punctuale, fie deleții ale ADN-ului mitocondrial.

O tulburare numită neuropatie optică ereditară Leber (LHON) este caracterizată prin pierderea acută sau subacută a vederii, cel mai frecvent la bărbați, din cauza atrofiei optice bilaterale. Mutațiile în trei puncte reprezintă mai mult de 90% din cazurile de LHON.

Canalopatii

Anomaliile moștenite ale canalelor ionice de sodiu, calciu și clor în mușchiul striat produc diverse sindroame de paralizie periodică familială, miotonie și hipertermie malignă, care pot fi recunoscute prin

26.111 Cauze ale miopatiei proximale dobândite

caracteristicile lor clinice și anomaliile potasiului (Caseta 26.110). Testele genetice sunt disponibile.

Miopatii dobândite

Acestea includ miopatiile inflamatorii sau miopatiile asociate cu o serie de tulburări metabolice și endocrine sau expunerea la medicamente și toxine (Caseta 26.111).

Informații suplimentare

Site-uri web

www.aneuroa.org/ Asociația Americană de Neurologie. www.dizziness-and-balance.com/disorders/bppv/

bppv.html și www.brainandspine.org.uk/about_us/index.html Diagnosticarea vertijului pozițional paroxistic benign.

www.ihs-classification.org/en/ International Headache

Societate; acces complet la a doua ediție a Clasificării internaționale a tulburărilor de cefalee.

www.ninds.nih.gov Institutul Național de Neurologie

Tulburări și accident vascular cerebral.

www.sign.ac.uk Orientări SIGN relevante - toate disponibile pentru descărcare gratuită:

SIGN 70 Diagnosticul și managementul epilepsiei la adulți

SIGN 107 Diagnosticul și managementul cefaleei

SIGN 113 Diagnosticul și managementul bolii Parkinson.

www.wfneurology.org Federația Mondială de Neurologie.

P. Langhorne

Boala de accident vascular cerebral

27

EXAMENUL CLINIC ÎN AVC-UL

Sistem motor

Vrac muscular

Posturi sau mișcări anormale Ton

Forța, inclusiv coordonarea deriva pronatorului

Reflexele tendinoase

Reflexe plantare

Evaluarea rapidă a suspectului de accident vascular cerebral

scara Rosier

Total (de la -2 la +6); scorul > 0 indică accidentul vascular cerebral este o cauză posibilă

Excludeți hipoglicemia

Testarea glicemiei la pat cu BMstix

Deficit de limbaj

Istoricul și examinarea pot indica un deficit de limbaj

Verificați înțelegerea („ridicați brațele, închideți ochii") pentru a identifica o disfazie receptivă

Cereți pacientului să numească persoane/obiecte (de exemplu, asistentă, ceas, stilou) pentru a identifica o disfazie nominală

Verificați articulația (cerați pacientului să repete fraze după dvs.) pentru disartrie

Deficit motor

Semne piramidale subtile

Verificați deplasarea pronatorului: cereți pacientului să întindă brațele și să își mențină poziția cu ochii închiși (vezi alaturat)

Verificați stângacia mișcărilor fine ale degetelor

Neatenția senzorială și vizuală

Stabiliți că senzația/câmpul vizual este intact la testarea câte o parte la un moment dat

Retestați senzația/câmpurile vizuale la testarea simultană a ambelor părți; partea afectată nu va mai fi simțită/văzută

Efectuați testul de desenare a ceasului (vezi mai jos)

Ataxia trunchială

Verificați dacă pacientul poate sta în picioare sau în picioare fără sprijin

O

Testul desenului ceasului A] Imagine desenată de medic. B] Imagine desenată de pacientul cu neglijarea pe partea stângă.

Boala cerebrală este a treia cea mai frecventă cauză de deces în țările cu venituri mari, după cancere și bolile cardiace ischemice, și cea mai frecventă cauză de dizabilitate fizică severă. Include o serie de tulburări ale sistemului nervos central (Fig. 27.1). Accidentul vascular cerebral este cea mai frecventă manifestare clinică a bolii cerebrovasculare și are ca rezultat episoade de disfuncție cerebrală datorată ischemiei focale sau hemoragiei. Hemoragia subarahnoidiană (SAH) și tromboza venoasă cerebrală (CVT) vor fi discutate separat, deoarece fiziopatologia, manifestările clinice și

Sistemul vascular

Accident vascular cerebral

(disfuncție cerebrală acută, focală din cauza bolilor vasculare)

Patologie

Arterial

(>99%)

Venos

(<1%)

Locul leziunii

Infarct (85%)

hemoragie (15%)

Posterior (circulația vertebrobazilară) (20%)

Parenchim cerebral (10%)

Clasificare clinică

Circulația anterioară (carotidiană) (65%)

Spațiul
subarahnoidian
(5%)

Infarct
(deseori dezvoltă
hemoragie secundară)

eu

Sistemul venos

de circulație
anterioară
(TACS)
(15%)

parțial
de circulație anterioară
(PACS)
(30%)

Accident vascular cerebral lacunar
(LACS)
(20%)

de circulație
posterioară
(POCS)
(20%)

hemoragie
intracerebrala
(10%)

Hemoragie
subarahnoidiană
(5%)

tromboză
venoasă centrală
(<1%)

Fig. 27.1 O clasificare a bolii de accident vascular cerebral.

Fig. 27.2 Circulația arterială a creierului. A] Vedere orizontală. [B] Vedere laterală.

sistem), care asigură circulația posterioară. Arterele cerebrale anterioare și medii alimentează lobii frontal și parietal, în timp ce artera cerebrală posterioară alimentează lobul occipital. Arterele vertebrale și bazilare perfuzează trunchiul cerebral, mijlocul creierului și cerebelul (Fig. 27.2). Funcțiile fiecăreia dintre aceste zone ale creierului sunt

descrise la pagina 1141. Arterele comunicante asigură conexiuni între circulația anterioară și posterioară și între emisfera stângă și cea dreaptă, creând conexiuni anastomotice de protecție care formează cercul lui Willis. În sănătate, mecanismele de reglare mențin un flux sanguin cerebral constant într-o gamă largă de tensiuni arteriale pentru a îndeplini activitatea metabolică în repaus ridicată a țesutului cerebral; vasele de sânge cerebrale se dilată atunci când tensiunea arterială sistemică este scăzută și se strâng când aceasta este crescută. Acest mecanism de autoreglare poate fi perturbat după un accident vascular cerebral. Sistemul colector venos este format dintr-o colecție de sinusuri de pe suprafața creierului, care se scurg în venele jugulare (Fig. 27.3).

Sinusul sagital superior

Fig. 27.3 Circulația venoasă a creierului.

INVESTIGAȚII

Pot fi necesare o serie de investigații pentru a răspunde la întrebări specifice despre structura și funcția creierului și despre funcția sistemului vascular.

Neuroimagistică

Tomografia computerizată (CT) este pilonul de bază al imagistică a AVC. Permite identificarea rapidă a sângerării intracerebrale și a „mimărilor" accidentului vascular cerebral (adică a altor patologii decât accidentul vascular cerebral care au prezentări similare), cum ar fi tumorile. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) este utilizată atunci când există incertitudine diagnostică sau prezentare întârziată și când sunt necesare mai multe informații despre structura și funcția creierului (Fig. 27.4). Contraindicațiile pentru RMN includ stimulatoare cardiace și claustrofobia la intrarea în scaner. Aceste tehnici sunt descrise la pagina 1149.

Imagistica vasculară

Sunt folosite diverse tehnici pentru a obține imagini ale vaselor de sânge extracraniene și intracraniene (Fig. 27.5). Cel mai puțin invaziv este ultrasunetele (scanarea Doppler sau duplex), care este utilizată pentru a vizualiza arterele carotide și vertebrale din gât. În mâinile calificate, pot fi furnizate informații fiabile despre gradul de stenoză arterială și prezența plăcilor ulcerate. Fluxul sanguin în vasele intracerebrale poate fi examinat folosind Doppler transcranian. Deși rezoluția anatomică este limitată, se îmbunătățește și multe centre nu mai necesită angiografie formală înainte de a trece la endarterectomie carotidiană (vezi mai jos). Fluxul sanguin poate fi detectat și prin secvențe specializate în angiografia MR (MRA), dar rezoluția anatomică nu este încă comparabilă cu cea a angiografiei intra-arteriale, care conturează vasele de sânge prin injectarea de contrast radio-opac intravenos sau intra-arterial. Imaginile cu raze X obținute pot fi îmbunătățite prin utilizarea scăderii

digitale asistate de computer sau CT spirală. Datorită riscului semnificativ de complicaţii, angiografia cu contrast intra-arterial este rezervată pacienţilor la care

metodele neinvazive au oferit un tablou contradictoriu sau informaţii incomplete sau la care este necesar să imagineze în detaliu circulaţia intracraniană: de exemplu, pentru a delimita un anevrism sacular, o malformaţie arteriovenoasă sau vasculită.

Analize de sânge

Acestea ajută la identificarea cauzelor care stau la baza bolii cerebrovasculare: de exemplu, glicemia (diabet zaharat), trigliceridele și colesterolul (hiperlipidemie) sau hemograma completă (policitemie) în accident vascular cerebral. Viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) și teste imunologice, cum ar fi măsurarea anticorpilor citoplasmatici antineutrofili (ANCA) (p. 1068), pot fi necesare atunci când se suspectează vasculită. Pot fi indicate teste genetice pentru afecţiuni moștenite mai rare, cum ar fi CADASIL (arteriopatia cerebrală autosomal dominantă cu infarcte subcorticale și leucoencefalopatie).

Puncţia lombară

Puncţia lombară (p. 1153) este rezervată în mare măsură pentru investigarea HSA.

Investigatii cardiovasculare

Electrocardiografia (ECG; p. 532) și ecocardiografia (p. 537) pot evidenţia anomalii care pot provoca embolie cardiacă în cazul accidentului vascular cerebral.

PREZENTAREA PROBLEMELOR

Majoritatea leziunilor vasculare se dezvoltă brusc în câteva minute sau ore și, prin urmare, trebuie luate în considerare în diagnosticul diferenţial al pacienţilor cu orice prezentare neurologică acută.

Slăbiciune

Slăbiciunea unilaterală este prezentarea clasică a accidentului vascular cerebral și, mult mai rar, a trombozei venoase cerebrale. Slăbiciunea este bruscă, progresează rapid și urmează un model hemiplegic (vezi Fig. 26.18, p. 1163). Rareori există vreo mișcare anormală asociată. Reflexele sunt iniţial reduse, dar apoi devin crescute cu un model spastic de tonus crescut (vezi Caseta 26.20, p. 1162). Slăbiciunea neuronului motor superior al feţei (al 7-lea nerv cranian) este adesea prezentă.

Tulburări de vorbire

Disfazia și disartria sunt cele mai frecvente prezentări ale vorbirii perturbate în accident vascular cerebral (p. 1168). Disfazia indică afectarea lobului frontal sau parietal dominant

(vezi Caseta 26.2, p. 1142), în timp ce disartria este o trăsătură nelocalizantă care reflectă slăbiciune sau necoordonare a feței, faringelui, buzelor, limbii sau palatului.

Deficit vizual

Pierderea vederii în accidentul vascular cerebral se poate datora ischemiei optice unilaterale (numită amauroză fugax dacă este tranzitorie), cauzată de perturbarea fluxului sanguin în artera carotidă internă și artera oftalmică, care duce la orbirea monoculară. Afectarea ischemică a cortexului occipital sau a tractului nervos post-chiasmic are ca rezultat o hemianopie contralaterală (p. 1169).

Disfuncție vizual-spațială

Deteriorarea cortexului non-dominant are ca rezultat adesea disfuncții vizuale și spațiale contralaterale, cum ar fi neglijarea senzorială sau vizuală și apraxia (incapacitatea de a îndeplini sarcini complexe în ciuda funcției motorii, senzoriale și cerebeloase normale; p. 1167). Aceasta este uneori diagnosticată greșit ca confuzie acută.

ataxie

Accidentul vascular cerebral care provoacă leziuni ale cerebelului și conexiunilor sale se poate prezenta ca o ataxie acută (p. 1168) și pot exista caracteristici asociate trunchiului cerebral, cum ar fi diplopia (p. 1170) și vertij (p. 1167). Diagnosticul diferențial include tulburări vestibulare (p. 1186).

Durere de cap

Cefaleea bruscă severă este simptomul cardinal al HSA, dar apare și în hemoragia intracerebrală. Deși un anumit grad de durere de cap este frecventă în accidentul vascular cerebral ischemic acut, este rareori o caracteristică dominantă (p. 1156). Cefaleea apare și în bolile venoase cerebrale.

Convulsii

Fiziopatologia

Dintre cei 180-300 de pacienți la 100 000 de populație care prezintă anual un accident vascular cerebral, 85% suferă un infarct cerebral din cauza fluxului sanguin inadecvat către o parte a creierului, iar majoritatea celorlalți au o hemoragie intracerebrală (vezi Fig. 27.1).

Infarct cerebral

Infarctul cerebral este cauzat mai ales de boala tromboembolica secundara aterosclerozei in arterele extracraniene majore (artera carotida si arcul aortic). Aproximativ 20% din infarcte se datorează emboliei cardiace, iar alte 20% se datorează trombozei in situ cauzate de boala intrinsecă a vaselor mici perforante (arterele lenticulostriate), producând așa-numitele

infarcte lacunare. Factorii de risc pentru accidentul vascular cerebral ischemic reflectă factorii de risc pentru boala vasculară de bază (caseta 27.1). Aproximativ 5% se datorează unor cauze rare, inclusiv vasculita (p. 1115), endocardita (p. 625) și bolile venoase cerebrale (vezi mai jos). Infarctul cerebral durează câteva ore pentru a se finaliza, chiar dacă deficitul pacientului poate fi maxim la scurt timp după ocluzia vasculară. După ocluzia unei artere cerebrale, infarctul poate fi prevenit prin deschiderea canalelor anastomotice din alte teritorii arteriale care restabilesc perfuzia pe teritoriul său. În mod similar, reducerea presiunii de perfuzie duce la modificări homeostatice compensatorii pentru a menține oxigenarea țesuturilor (Fig. 27.6). Aceste modificări compensatorii pot împiedica uneori ocluzia chiar și a unei artere carotide să aibă vreun efect aparent clinic.

Cu toate acestea, dacă și când aceste mecanisme homeostatice eșuează, procesul de ischemie începe și, în cele din urmă, duce la infarct, cu excepția cazului în care aportul vascular este restabilit. Pe măsură ce fluxul sanguin cerebral scade, diferitele funcții neuronale eșuează la diferite praguri (Fig. 27.7). Odată ce fluxul sanguin scade sub pragul de menținere a activității electrice, se dezvoltă deficitul neurologic. La acest nivel de flux sanguin, neuronii sunt încă viabili; dacă

Convulsiile sunt neobișnuite în accidentul vascular cerebral acut, dar pot fi generalizate sau focale în boala venoasă cerebrală.

Comă

Coma este o caracteristică neobișnuită a accidentului vascular cerebral, deși poate apărea cu un eveniment de trunchi cerebral. Dacă este prezentă în primele 24 de ore, de obicei indică o hemoragie subarahnoidiană sau intracerebrală (vezi Caseta 26.16, p. 1160).

AVC

Accidentul vascular cerebral este o urgență medicală comună. Incidența crește abrupt odată cu vârsta și, în multe țări cu venituri mici și medii, crește în asociere cu un stil de viață mai puțin sănătos. Aproximativ o cincime dintre pacienții cu un accident vascular cerebral acut mor în decurs de o lună de la eveniment și cel puțin jumătate dintre cei care supraviețuiesc rămân cu dizabilități fizice.

Factori de risc fix

Vârstă

Sex (bărbat > femeie, cu excepția vârstelor extreme)

Rasă (afro-caraibiană > asiatică > europeană)

Eveniment vascular anterior

Infarctul miocardic

Accident vascular cerebral

Boala vasculară periferică

Ereditate

Fibrinogen ridicat

Factori de risc modificabili

Diabet zaharat

Consumul excesiv de alcool

Medicamente care conțin estrogeni

Pilula contraceptiva orala

Terapia de substituție hormonală

Policitemie

fluxul sanguin crește din nou, funcția revine și pacientul va fi avut un atac ischemic tranzitoriu (AIT). Cu toate acestea, dacă fluxul sanguin scade și mai mult, se atinge un nivel la care începe moartea ireversibilă a celulelor. Hipoxia duce la o aport inadecvat de adenozin trifosfat (ATP), ceea ce duce la defectarea pompelor membranare, permițând astfel afluxul de sodiu și apă în celulă (edem citotoxic) și eliberarea glutamatului neurotransmițătorului excitator în lichidul extracelular. Glutamatul deschide canalele membranare, permițând afluxul de calciu și mai mult sodiu în neuroni. Calciul care intră în neuroni activează enzimele intracelulare care completează procesul distructiv. Eliberarea de mediatori inflamatori de către microglia și astrocite provoacă moartea tuturor tipurilor de celule în zona ischemiei maxime. Procesul de infarct este înrăutățit de producția anaerobă de acid lactic (Fig. 27.8) și, în consecință, scăderea pH-ului tisular. Au existat încercări de a dezvolta medicamente neuroprotectoare pentru a încetini procesele care duc la moartea ireversibilă a celulelor, dar până acum acestea s-au dovedit dezamăgitoare.

Rezultatul final al ocluziei unui vas de sânge cerebral depinde, prin urmare, de competența mecanismelor homeostatice circulatorii, de cererea metabolică și de severitatea și durata reducerii fluxului sanguin. Temperatura mai ridicată a creierului, așa cum se întâmplă în febră, și glicemia mai mare au fost asociate cu un volum mai mare de infarct pentru o anumită reducere a fluxului sanguin cerebral. Restabilirea ulterioară a fluxului sanguin poate provoca hemoragie în zona infarctată („transformare hemoragică"). Acest lucru este deosebit de probabil la pacienții cărora li se administrează medicamente antitrombotice sau trombolitice și la pacienții cu infarcte mai mari.

Din punct de vedere radiologic, un infarct cerebral poate fi văzut ca o leziune care cuprinde un amestec de țesut cerebral mort care este deja supus autolizei și țesut ischemic și umflat, dar recuperabil („penumbra ischemică"). Infarctul se umflă în timp și atinge dimensiunea

maximă la câteva zile după debutul accidentului vascular cerebral. În această etapă, poate fi suficient de mare pentru a exercita efectul de masă atât clinic, cât și radiologic; uneori, este necesară craniectomia decompresivă (vezi mai jos). După câteva săptămâni, edemul dispare, iar zona infarctată este înlocuită cu o cavitate bine definită, plină cu lichid.

Hemoragie intracerebrala

Hemoragia intracerebrală cauzează aproximativ 10% din evenimentele de accident vascular cerebral acut, dar este mai frecventă în țările cu venituri mici. De obicei, rezultă din ruperea unui vas de sânge din parenchimul cerebral, dar poate apărea și la un pacient cu SAH (vezi mai jos) dacă artera se rupe în substanța creierului, precum și în spațiul subarahnoidian. Hemoragia apare frecvent într-o zonă de infarct cerebral și, dacă volumul hemoragiei este mare, poate fi dificil de diferențiat de hemoragia intracerebrală primară atât clinic, cât și radiologic (Fig. 27.9). Factorii de risc și cauzele care stau la baza hemoragiei intracerebrale sunt enumerați în Caseta 27.2. Intrarea explozivă a sângelui în parenchimul cerebral determină încetarea imediată a funcției în acea zonă, deoarece neuronii sunt perturbați structural și

tracturile de fibre de substanță albă sunt despărțite. Hemoragia în sine se poate extinde în primele minute sau ore sau poate fi asociată cu o margine de edem cerebral, care, împreună cu hematom, acționează ca o leziune în masă pentru a determina progresia deficitului neurologic. Dacă este suficient de mare, aceasta poate provoca deplasarea conținutului intracranian, producând coni transtentorial și uneori moarte rapidă (p. 1212). Dacă pacientul supraviețuiește, hematomul este absorbit treptat, lăsând o fantă căptușită cu hemosiderină în parenchimul cerebral.

Caracteristici clinice

Accidentul vascular cerebral acut și AIT se caracterizează printr-un deficit focal, cu debut rapid, al funcției creierului. Prezentarea tipică are loc în câteva minute, afectează o zonă identificabilă a creierului și are caracter „negativ” (adică pierderea bruscă a funcției fără caracteristici pozitive, cum ar fi mișcarea anormală). Cu condiția să existe o istorie clară în acest sens, șansa ca o leziune cerebrală să fie altceva decât vasculară este de 5% sau mai puțin (caseta 27.3). Dacă simptomele progresează în ore sau zile, alte diagnostice trebuie excluse. Confuzia și tulburările de memorie sau de echilibru se datorează mai des imitațiilor accidentului vascular cerebral. Simptomele tranzitorii, cum ar fi sincopa, amnezia, confuzia și amețelile, nu reflectă disfuncția cerebrală focală, dar sunt adesea

27.3 Diagnosticul diferențial al AVC și AIT

atribuită în mod eronat TIA (vezi Fig. 26.17, p. 1158 și Caseta 27.4). Campaniile de sănătate publică pentru a crește gradul de conștientizare cu privire la natura de urgență a accidentului vascular cerebral exploatează faptul că slăbiciunea feței sau a brațului sau tulburările de vorbire este cea mai frecventă prezentare.

Prezentarea clinică a AVC depinde de ce teritoriu arterial este implicat și de dimensiunea leziunii (vezi Fig. 27.1). Ambele vor avea o influență asupra managementului, cum ar fi adecvarea pentru endarterectomia carotidiană. Deficitul neurologic poate fi identificat din istoricul pacientului si (daca este persistent) din examenul neurologic. Prezența unui deficit motor unilateral, a unui deficit mai mare al funcției cerebrale, cum ar fi afazia sau neglijarea, sau un defect al câmpului vizual plasează de obicei leziunea în emisfera cerebrală. Ataxie, diplopie, vertij și/sau slăbiciune bilaterală indică de obicei o leziune la nivelul trunchiului cerebral sau cerebelului. Diferite combinații ale acestor deficite definesc mai multe sindroame de accident vascular cerebral (Fig. 27.10), care reflectă locul și dimensiunea leziunii și pot oferi indicii asupra patologiei de bază.

Nivelul de conștient redus indică de obicei o leziune cu volum mare în emisfera cerebrală, dar poate rezulta dintr-o leziune a trunchiului cerebral sau complicații cum ar fi hidrocefalie obstructivă, hipoxie sau infecție sistemică severă. Combinația dintre cefalee severă și vărsături la debutul deficitului focal sugerează hemoragie intracerebrală.

Examinarea generală poate oferi indicii cu privire la cauză și poate identifica comorbidități și complicații importante.

Atacul ischemic tranzitoriu (AIT) descrie un accident vascular cerebral în care simptomele se rezolvă în 24 de ore - o limită arbitrară care are o valoare mică în practică, în afară de faptul că poate indica faptul că hemoragia cerebrală subiacentă sau infarctul cerebral extins este extrem de puțin probabilă. Termenul TIA include în mod tradițional și pacienții cu amauroză fugax, de obicei din cauza unei ocluzii vasculare la nivelul retinei.

Accidentul vascular cerebral descrie acele evenimente în care simptomele durează mai mult de 24 de ore. Diagnosticul diferențial al pacienților cu simptome care durează câteva minute sau ore este similar cu cei cu simptome persistente (vezi Caseta 27.3).

AVC progresiv (sau AVC în evoluție) descrie un AVC în care deficitul neurologic focal se înrăutățește după prima prezentare a pacientului. O astfel de agravare se poate datora creșterii volumului infarctului, transformării hemoragice sau creșterii edemului cerebral.

AVC finalizat descrie un accident vascular cerebral în care deficitul focal persistă și nu progresează.

Atunci când se evaluează un pacient în câteva ore de la debutul simptomelor, nu este posibil să se facă distincția între accident vascular cerebral și AIT decât dacă simptomele s-au rezolvat deja. În practica clinică, este important să se distingă acei pacienți cu AVC care au simptome neurologice focale persistente atunci când sunt observați de cei ale căror simptome s-au dispărut.

Investigatii

Investigarea accidentului vascular cerebral acut urmărește să confirme natura vasculară a leziunii, să distingă infarctul cerebral de hemoragie și să identifice boala vasculară de bază și factorii de risc (caseta 27.5).

27.5 Investigarea unui pacient cu un AVC acut

Sindrom clinic

Simptome comune

Cauză comună

Caracteristici de scanare CT

Sindromul circulației anterioare totale (TACS)

Combinație de:

Hemipareza

Disfuncție cerebrală superioară (de exemplu afazie)

Pierderea hemisenzoriala

Hemianopie omonimă (deteriorarea radiațiilor optice)

Ocluzia arterei cerebrale medii

(Embolie din inimă sau din vase majore)

Sindromul circulației anterioare parțiale (PACS)

Pierdere motorie izolată (de exemplu numai picior, numai braț, față)

Disfuncție cerebrală superioară izolată (de exemplu afazie, neglijare)

Amestec de disfuncție cerebrală superioară și pierdere motorie (de exemplu afazie cu hemipareză dreaptă)

Ocluzia unei ramuri a arterei cerebrale medii sau a arterei cerebrale anterioare

(Embolie din inimă sau din vase majore)

Sindromul lacunar (LACS)

Curs motor pur - afectează două membre

Accident vascular cerebral pur senzorial

AVC senzorio-motor

Fără disfuncție cerebrală superioară sau hemianopie

Ocluzia trombotică a arterelor perforante mici

(Tromboza in situ)

Ocluzie în teritoriul arterei vertebrale, bazilare sau cerbrale posterioare

(Embolie cardiacă sau tromboză in situ)

Fig. 27.10 Caracteristicile clinice și radiologice ale sindroamelor de AVC. Cele trei diagrame de sus arată secțiuni coronale ale creierului, iar cea de jos arată o secțiune sagitală. Locațiile anatomice ale funcțiilor cerebrale sunt prezentate cu tracturile nervoase în verde. Un deficit motor (sau senzorial) (indicat de zonele roșii umbrite) poate apărea cu afectarea cortexului relevant (PACS), a tractului nervos (LACS) sau a ambelor (TACS). Scanările CT corespunzătoare arată felii orizontale la nivelul leziunii, evidențiate de săgeți.

Analiza factorilor de risc

Investigația inițială include o serie de teste de sânge simple pentru a detecta factorii de risc vascular comun și markerii de cauze mai rare, un ECG și imagistica cerebrală. Acolo unde există incertitudine cu privire la natura accidentului vascular cerebral, sunt indicate investigații suplimentare. Acest lucru se aplică în special pacienților mai tineri, care sunt mai puțin susceptibili de a avea boală aterosclerotică (caseta 27.6).

Neuroimagistică

Imagistica cerebrală fie cu CT, fie cu RMN ar trebui efectuată la toți pacienții cu AVC acut. Excepțiile sunt cazurile în care rezultatele nu ar influența managementul, cum ar fi în stadiul avansat al unei boli terminale. CT rămâne cea mai practică și pe scară largă metodă de imagistică a creierului. De obicei, va exclude leziunile fără accident vascular cerebral, inclusiv hematoamele subdurale și tumorile cerebrale și va demonstra hemoragia intracerebrală în câteva minute de la debutul accidentului vascular cerebral (vezi Fig. 27.9). Cu toate acestea, mai ales în primele ore după apariția simptomelor, modificările CT în infarctul cerebral pot fi complet absente sau doar foarte subtile. Schimbările se dezvoltă adesea în timp (vezi Fig. 27.11, p. 1245), dar micile infarcte cerebrale nu pot apărea niciodată la tomografii. Pentru majoritatea scopurilor, o scanare CT efectuată în 24 de ore este

27.6 Cauzele și investigarea accidentului vascular cerebral acut la pacienții tineri

adecvat, dar există anumite circumstanțe în care o scanare CT imediată este esențială (caseta 27.7). Chiar și în absența modificărilor care sugerează un infarct, perfuzia anormală a țesutului cerebral poate fi vizualizată prin CT după injectarea mediului de contrast (adică scanarea perfuziei). Acest lucru poate fi util în ghidarea tratamentului imediat al accidentului vascular cerebral ischemic.

RMN-ul nu este la fel de disponibil ca CT și timpii de scanare sunt mai lungi. Cu toate acestea, imagistica ponderată prin difuzie RMN (DWI) poate detecta ischemia mai devreme decât CT, iar alte secvențe RMN pot fi, de asemenea, utilizate pentru a demonstra perfuzia anormală (vezi Fig. 27.4). RMN-ul este mai sensibil decât CT în detectarea accidentelor vasculare cerebrale care afectează trunchiul cerebral și

Indicații pentru CT/RMN de urgență în

| accident vascular cerebral acut

Pacient pe anticoagulante sau cu coagulare anormală

Luarea în considerare a trombolizei sau a anticoagulării imediate

Deteriorarea nivelului conștientului sau deficitele care progresează rapid

Suspect de hematom cerebelos, pentru a exclude hidrocefalia

cerebelul, și spre deosebire de CT, poate distinge în mod fiabil accidentul vascular cerebral hemoragic de ischemic chiar și la câteva săptămâni după debut. CT și RMN pot dezvălui indicii cu privire la natura leziunii arteriale. De exemplu, poate exista un infarct lacunar mic, profund, care indică o boală a vaselor mici, sau un infarct mai periferic care sugerează o sursă extracraniană de embolie (vezi Fig. 27.10). Într-o leziune hemoragică, localizarea poate indica prezența unei malformații vasculare subiacente, a unui anevrism sacular sau a unei angiopatii amiloide.

Imagistica vasculară

Multe accidente vasculare cerebrale ischemice sunt cauzate de boala tromboembolica aterosclerotică a vaselor extracraniene majore. Detectarea bolii vasculare extracraniene poate ajuta la stabilirea motivului pentru care pacientul a avut un accident vascular cerebral ischemic și, la pacienții foarte selecționați, poate duce la tratamente specifice, inclusiv endarterectomia carotidiană pentru a reduce riscul de apariție a unui accident vascular cerebral (vezi mai jos). Prezența sau absența unui bruit carotidian nu este un indicator de încredere al gradului de stenoză carotidiană. Boala arterială extracraniană poate fi identificată neinvaziv cu ultrasunete duplex, angiografie MRA sau CT (vezi Fig. 27.5) sau ocazional radiografie cu contrast intra-arterial ca mai sus.

Investigații cardiace

Aproximativ 20% din accidentele vasculare cerebrale ischemice se datorează emboliei cardiace. Cele mai frecvente cauze sunt fibrilația atrială, protezarea valvelor cardiace, alte anomalii valvulare și infarctul miocardic recent. Acestea pot fi identificate prin examen clinic și ECG, dar este necesară și o ecocardiogramă transtoracică sau transesofagiană pentru a confirma prezența unei surse cardiace aparente clinic sau pentru a identifica o sursă nebănuită, cum ar fi endocardita, mixomul atrial, trombul intracardiac sau foramen oval permeabil. Astfel de descoperiri pot duce la un tratament cardiac specific.

management

Managementul urmărește reducerea la minimum a volumului creierului care este deteriorat ireversibil, prevenirea complicațiilor (Caseta 27.8), reducerea dizabilității și handicapului pacientului prin reabilitare și reducerea riscului de accident vascular cerebral recurent sau alte evenimente vasculare. Cu TIA nu există leziuni cerebrale și dizabilitate, așa că prioritatea este reducerea riscului de evenimente vasculare ulterioare.

Îngrijire de susținere

Admiterea timpurie a pacienților într-o unitate specializată de AVC facilitează îngrijirea coordonată din partea unei echipe multidisciplinare specializate (caseta 27.9) și s-a demonstrat că reduce atât mortalitatea, cât și dizabilitatea reziduală în rândul supraviețuitorilor. Luarea în considerare a nevoilor de reabilitare ale pacientului

27.8 Complicațiile accidentului vascular cerebral acut

EBM 27.9 Unități de cursă specializate

„Admiterea a 1000 de pacienți într-o unitate de accident vascular cerebral previne ca aproximativ 50 de pacienți să fie morți sau dependenți la 6 luni”.

• Colaborarea trialiştilor din Unitatea de AVC. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice 2007, numărul 4. Art. nr.: CD000197.

Pentru mai multe informații: www.cochrane.org/cochrane-reviews

ar trebui să înceapă în același timp cu managementul medical acut. Disfagia este frecventă și poate fi detectată printr-un test precoce al deglutiției la pat. Acest lucru permite ca hidratarea, hrănirea și medicația să fie administrate în siguranță, dacă este necesar prin sonda nazogastrică sau intravenos. În faza acută, o listă de verificare poate fi utilă (caseta 27.10) pentru a se asigura că toți factorii care ar putea influența rezultatul au fost abordați.

Deficitele neurologice ale pacientului se pot agrava în primele ore sau zile de la debut. Acest lucru este cel mai frecvent la cei cu infarcte lacunare, dar poate apărea la alți pacienți, datorită extinderii zonei de infarct, transformării hemoragiei sau dezvoltării edemului cu

efect de masă consecutiv. Este important să distingem acești pacienți de cei care se deteriorează ca urmare a unor complicații precum hipoxia,

• Efectuați ecranul de înghițire pe lângă pat și păstrați pacientul pe cale orală dacă înghițirea nesigură sau are loc aspirația

Respirație

Verificați frecvența respiratorie și saturația de oxigen și administrați oxigen dacă saturația < 95%

Circulație

Verificați perfuzia periferică, pulsul și tensiunea arterială și tratați anomaliile cu înlocuire de lichide, medicamente anti-aritmice și inotrope, după caz

Hidratarea

Dacă apar semne de deshidratare, administrați lichide parenteral sau prin sondă nazogastrică

Nutriție

Evaluați starea nutrițională și furnizați suplimente nutritive dacă este necesar

Dacă disfagia persistă mai mult de 48 de ore, începeți hrănirea printr-o sondă nazogastrică

Medicament

Dacă pacientul este disfagic, luați în considerare căi alternative pentru medicamentele esențiale

Tensiunea arterială

• Cu excepția cazului în care există insuficiență cardiacă sau renală, dovezi de encefalopatie hipertensivă sau disecție aortică, nu scădeți tensiunea arterială în prima săptămână deoarece poate reduce perfuzia cerebrală. Tensiunea arterială revine adesea la nivelul normal al pacientului în primele câteva zile

Glicemia

Verificați glicemia și tratați când nivelurile sunt

> 11,1 mmol/L (200 mg/dL) (prin perfuzie de insulină sau glucoză/potasiu/insulină (GKI)

Monitorizați îndeaproape pentru a evita hipoglicemia

Temperatură

Dacă este pirexic, investigați și tratați cauza de bază

Controlul cu antipiretice, deoarece temperatura crescută a creierului poate crește volumul infarctului

Zone de presiune

Reduceți riscul de deteriorare a pielii:

Tratați infecția

Menține alimentația

Furnizați o saltea care eliberează presiunea Întoarceți regulat pacienții imobili

Incontinență

Verificați pentru constipație și retenție urinară; tratați în mod corespunzător

Evitați cateterismul urinar, cu excepția cazului în care pacientul se află în retenție urinară acută sau incontinența amenință zonele de presiune

Mobilizare

Evitați odihna la pat

sepsis, convulsii epileptice sau anomalii metabolice care pot fi inversate mai ușor. Pacienții cu hematoame cerebeloase sau infarcte cu efect de masă pot dezvolta hidrocefalie obstructivă, iar unii vor beneficia de inserarea unui dren ventricular și/sau decompresiv.

chirurgie (caseta 27.11). Unii pacienți cu hematoame mari sau infarct cu edem masiv în emisferele cerebrale pot beneficia de agenți antiedem, cum ar fi manitolul sau ventilația artificială. Decompresia chirurgicală pentru reducerea presiunii intracraniene trebuie luată în considerare la pacienții corespunzători.

Tromboliza

Tromboliza intravenoasă cu activator de plasminogen tisular recombinant (rt-PA) crește riscul transformării hemoragice a infarctului cerebral cu rezultate potențial fatale. Cu toate acestea, dacă este administrat în 4,5 ore de la debutul simptomelor la pacienți selectați cu atenție, riscul hemoragic este compensat de o îmbunătățire a rezultatului general (vezi Caseta 27.11). Cu cât tratamentul este administrat mai devreme, cu atât beneficiul este mai mare.

Aspirină

În absența contraindicațiilor, aspirina (300 mg pe zi) trebuie începută imediat după un accident vascular cerebral ischemic, cu excepția cazului în care s-a administrat rt-PA, caz în care trebuie reținut timp de cel puțin 24 de ore. Aspirina reduce riscul de recidivă precoce și are un efect mic, dar util din punct de vedere clinic asupra rezultatului pe termen lung (vezi Caseta 27.11); se poate administra prin supozitor rectal sau prin sonda nazogastrică la pacienţii disfagici.

heparină

Anticoagularea cu heparină a fost utilizată pe scară largă pentru a trata accidentul vascular cerebral ischemic acut în trecut. În timp ce reduce riscul de recidivă ischemică precoce și de tromboembolism venos, crește riscul hemoragiei intracraniene și extracraniene. În plus, utilizarea de rutină a heparinei nu are ca rezultat rezultate mai bune pe termen lung și, prin urmare, nu ar trebui utilizată în gestionarea de rutină a accidentului vascular cerebral acut. Nu este clar dacă heparina ar putea oferi beneficii la pacienții selectați, cum ar fi cei cu infarct miocardic recent, disecție arterială sau accident vascular cerebral în progresie. Hemoragia intracraniană trebuie exclusă la imagistica cerebrală înainte de a lua în considerare anticoagularea.

Anomalii de coagulare

La cei cu hemoragie intracerebrală, anomaliile de coagulare trebuie inversate cât mai repede posibil pentru a reduce probabilitatea extinderii hematomului. Acest lucru apare cel mai frecvent la cei sub terapie cu warfarină. Nu există dovezi că factorii de coagulare sunt utili în absența unui defect de coagulare.

Managementul factorilor de risc

Abordările utilizate sunt rezumate în Figura 27.11. Riscul mediu de un nou accident vascular cerebral este de 5-10% în prima săptămână a unui accident vascular cerebral sau AIT, poate 15% în primul an și 5% pe an ulterior. Riscurile nu sunt substanțial diferite pentru hemoragia intracerebrală. Pacienții cu evenimente ischemice ar trebui să primească medicamente antiplachetare pe termen lung și statine pentru a scădea colesterolul. Pentru pacienții cu fibrilație atrială, riscul poate fi redus cu aproximativ 60% prin utilizarea anticoagulării orale pentru a obține un INR de 2-3. Rolul anticoagulantelor orale mai noi (cum ar fi dabigatranul) este în prezent investigat. Riscul de recidivă atât după accidente vasculare cerebrale ischemice, cât și hemoragice poate fi redus prin reducerea tensiunii arteriale, chiar și pentru cei cu tensiune arterială relativ normală (Caseta 27.12).

Endarterectomie carotidiană și angioplastie

O mică proporție de pacienți cu un accident vascular cerebral ischemic în teritoriu carotidian sau AIT vor avea o stenoză mai mare de 50% a arterei carotide pe partea laterală a leziunii cerebrale. Astfel de pacienți au un risc mai mare decât media de recidivă a

accidentului vascular cerebral. Pentru cei fără handicap rezidual major, s-a demonstrat că îndepărtarea stenozei reduce riscul general de recidivă, deși operația în sine prezintă un risc de aproximativ 5% de accident vascular cerebral (vezi Caseta 27.12). Chirurgia este cea mai eficientă la pacienții cu stenoze mai severe (70-99%) și la cei la care este efectuată în primele două săptămâni după AIT sau AVC ischemic. Angioplastia carotidiană și stentarea sunt fezabile din punct de vedere tehnic, dar nu s-au dovedit a fi la fel de eficiente ca endarterectomia pentru

Fig. 27.11 Strategii pentru prevenirea secundară a AVC. (1) Scăderea TA cu prudență la pacienții cu hipotensiune posturală, insuficiență renală sau stenoză carotidiană bilaterală. (2) Pravastatina 40 mg poate fi utilizată ca alternativă la simvastatină la pacienții tratați cu warfarină sau digoxină. (3) Warfarina și aspirina pot fi utilizate în combinație la pacienții cu valve cardiace protetice. (4) Combinația de aspirină și clopidogrel este indicată numai la pacienții cu angină instabilă care prezintă modificări ECG sau enzimatice.

majoritatea pacienților eligibili. S-a demonstrat că endarterectomia stenozei carotide asimptomatice reduce riscul ulterior de accident vascular cerebral, dar beneficiul absolut mic nu justifică utilizarea sa de rutină.

HEMORAGIA SUBRAHNOIDENĂ

Hemoragia subarahnoidiană (SAH) este mai puțin frecventă decât accidentul vascular cerebral ischemic sau hemoragia intracerebrală (vezi Fig. 27.1) și afectează aproximativ 6/100 000 din populație. Femeile sunt afectate mai frecvent decât bărbații și afecțiunea se prezintă de obicei înainte de vârsta de 65 de ani. Mortalitatea imediată a HSA anevrismală este de aproximativ 30%; supraviețuitorii au o rată de recurență (sau resângerare) de aproximativ 40% în primele 4 săptămâni și de 3% anual după aceea.

Optzeci și cinci la sută din HSA sunt cauzate de anevrisme saculare sau „bace” care decurg din bifurcarea arterelor cerebrale (vezi Fig. 27.2), în special în regiunea cercului lui Willis. Cele mai frecvente situsuri sunt în artera comunicantă anterioară (30%), artera comunicantă posterioară (25%) sau artera cerebrală medie (20%). Există un risc crescut la rudele de gradul I ale celor cu anevrisme saculare și la pacienții cu boală polichistică de rinichi (p. 505) și defecte congenitale ale țesutului conjunctiv, cum ar fi sindromul Ehlers-

Danlos (p. 1045). În aproximativ 10% din cazuri, HSA sunt hemoragii non-anevrismale (așa-numitele hemoragii perimencefalice), care au un aspect foarte caracteristic pe CT și un rezultat benign în ceea ce privește mortalitatea și recidiva. Cinci la sută din HSA se datorează malformațiilor arteriovenoase și disecției arterei vertebrale.

Caracteristici clinice

SAH se prezintă de obicei cu o durere de cap bruscă, severă, „de trăsnet" (adesea occipitală), care durează ore sau chiar zile, adesea însoțită de vărsături, tensiune arterială crescută și rigiditate sau durere la nivelul gâtului. Apare de obicei la efort fizic, efort și excitare sexuală. Poate exista pierderea conștienței la debut, așa că SAH trebuie luată în considerare dacă un pacient este găsit în coma. Aproximativ 1 pacient din 8 cu cefalee severă bruscă are HSA și, din acest motiv, toți cei care se prezintă astfel necesită investigații pentru a o exclude (Fig. 27.12).

La examinare, pacientul este de obicei tulburat și iritabil, cu fotofobie. Poate exista o rigiditate a gâtului din cauza sângelui subarahnoidian, dar acest lucru poate dura câteva ore pentru a se dezvolta. Semnele emisferei focale, cum ar fi hemipareza sau afazia, pot fi prezente la debut dacă există un hematom intracerebral asociat. O paralizie a treilea nerv poate fi prezentă din cauza presiunii locale de la un anevrism al arterei comunicante posterioare, dar acest lucru este rar. Fundoscopia poate evidenția o hemoragie subhialoidiană, care reprezintă urmărirea sângelui de-a lungul spațiului subarahnoidian din jurul nervului optic.

Investigatii

Sunt necesare scanarea CT a creierului și puncția lombară. Diagnosticul de HSA poate fi pus prin CT, dar un rezultat negativ nu îl exclude, deoarece cantități mici de sânge în spațiul subarahnoidian nu pot fi detectate prin CT (vezi Fig. 27.12). Puncția lombară trebuie efectuată la 12 ore după apariția simptomelor, dacă este posibil, pentru a permite detectarea xantocromiei (p. 1153). Dacă oricare dintre aceste teste este pozitiv, este necesară angiografia cerebrală (vezi Fig. 27.5) pentru a determina abordarea optimă pentru a preveni hemoragia recurentă.

management

Nimodipina (30-60 mg IV timp de 5-14 zile, urmată de 360 mg oral timp de încă 7 zile) se administrează de obicei pentru a preveni ischemia întârziată în faza acută. Introducerea bobinelor de platină într-un anevrism (prin intermediul unei proceduri endovasculare) sau tăierea chirurgicală a gâtului anevrismului reduce riscul de recidivă atât precoce, cât și tardivă. Coilingul este asociat cu mai puține complicații perioperatorii și cu rezultate mai bune decât intervenția chirurgicală; unde

fezabilă, acum este procedura de primă alegere. Malformațiile arteriovenoase pot fi gestionate fie prin îndepărtarea chirurgicală, prin ligatura vaselor de sânge care alimentează sau drenează leziunea, fie prin injectarea de material pentru a oclude fistula

sau venele drenante. Tratamentul poate fi, de asemenea, necesar pentru complicațiile HSA, care includ hidrocefalie obstructivă (care poate necesita drenaj printr-un șunt), ischemie cerebrală întârziată din cauza vasospasmului (care poate fi tratată cu vasodilatatoare), hiponatremie (cel mai bine gestionată prin restricție de lichide) și complicații sistemice asociate cu imobilitatea, cum ar fi infecția toracică și tromboza venoasă.

BOALA VENOSĂ CEREBRALĂ

Tromboza venelor cerebrale și a sinusurilor venoase (tromboza venoasă cerebrală) este mult mai puțin frecventă decât tromboza arterială. Cu toate acestea, a fost recunoscut cu o frecvență din ce în ce mai mare în ultimii ani, deoarece accesul la imagistica neinvazivă a sinusurilor venoase folosind venografia MR a crescut. Principalele cauze sunt enumerate în Caseta 27.13.

Caracteristici clinice

Tromboza sinusului venos cerebral se prezintă de obicei cu simptome de creștere a presiunii intracraniene, convulsii și simptome neurologice focale. Caracteristicile clinice variază în funcție de sinusul implicat (Casa 27.14 și vezi Fig. 27.3, p. 1235). Tromboza venei corticale se prezintă cu deficite corticale focale, cum ar fi afazie și hemipareză (în funcție de zona afectată) și epilepsie (focală sau generalizată). Deficitul poate crește dacă apare tromboflebita de răspândire.

27.13 Cauzele trombozei venoase cerebrale

Cauze sistemice predispozante

Caracteristicile clinice ale trombozei venoase cerebrale

Tromboza sinusului cavernos

Proptoză, ptoză, cefalee, oftalmoplegie externă și internă, edem papilar, senzație redusă în prima diviziune a trigemenului

Adesea bilateral, pacient bolnav și febril

Tromboza sinusului sagital superior

Dureri de cap, edem papil, convulsii

Caracteristicile clinice pot semăna cu hipertensiunea intracraniană idiopatică (p. 1217)

Poate implica vene ale ambelor emisfere, provocând deficite focale motorii și senzoriale avansate

Tromboza sinusului transvers

Hemipareză, convulsii, edem papilar

Se poate răspândi în foramenul jugular și poate implica nervii cranieni 9, 10 și 11

Investigatii si management

Venografia RM demonstrează un defect de umplere a vasului afectat.

Anticoagularea, inițial cu heparină urmată de warfarină, este de obicei benefică, chiar și în prezența hemoragiei venoase. La pacienții selectați, a fost recomandată utilizarea trombolizei endovasculare. Gestionarea cauzelor și complicațiilor subiacente, cum ar fi presiunea intracraniană crescută în mod persistent, este de asemenea importantă.

Aproximativ 10% din tromboza sinusurilor venoase cerebrale, în special tromboza sinusului cavernos, este asociată cu infecția (cel mai frecvent Staphylococcus aureus), care necesită tratament cu antibiotice. În caz contrar, tratamentul de elecție este anticoagularea.

Informații suplimentare

Site-uri web

www.eso-stroke.org/pdf/ESO%20Guidelines_update_ Jan_2009.pdf Ghidurile Organizației Europene de Stroke.

www.nhs.uk/actfast/pages/stroke.aspx Detalii despre campania FAST (față, brațe, vorbire, timp) pentru a crește gradul de conștientizare a publicului cu privire la natura de urgență a accidentului vascular cerebral.

www.rcplondon.ac.uk/resources/stroke-guidelines Royal

Ghidul Colegiului Medicilor din Londra pentru accidente vasculare cerebrale.

www.stroketraining.org Site-ul web de conștientizare și resurse pentru antrenamentul vascular cerebral.

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

SH Ibbotson

RS Dawe

Boala de piele

28

EXAMEN CLINIC ÎN BOLI DE PIELE

Morfologia leziunilor individuale

Folosiți o lentilă de mână într-o lumină bună pentru a ajuta Utilizați terminologia corectă, de exemplu macule, papule, pustule

Lentila de mână A

pustuloza palmoplantară A

Leziuni individuale

Discret, grupat, confluent, reticulat (ca dantelă), liniar

Morfologia erupției cutanate

Monomorf sau polimorf

Implicarea axilelor/inghinului

de exemplu hidradenita supurativă

Implicarea unghiilor

Modificări psoriazice ale unghiilor și implicare peri-unguală

o

Examinarea scalpului

Căderea părului

Modificări ale scalpului

O infestare puternică cu păduchi

Implicarea feței

Central

Linia părului

Obrajii si puntea nazala:

distribuție „fluture”.

Economie de lumină protejat

locuri, de exemplu în spatele urechilor, sub bărbie

Implicarea ochilor

de ex. Conjunctivită/blefarită în rozacee sau pierderea genelor în alopecia areata

Afectarea orală și genitală

O rețea reticulata (dantelă) pe mucoasa bucală în lichenul plan. Poate fi și implicare genitală

Implicarea mâinilor, inclusiv pliurile unghiilor și țesăturile degetelor

Dacă este simetric

Extensor, de exemplu psoriazisul T

Flexori, de exemplu eczeme

Distribuția erupției cutanate

Simetric vs asimetric Proximal vs distal vs facial Localizat vs răspândit

Observare

Pacientul trebuie dezbracat, cu machiajul si pansamentele indepartate si examinat la lumina buna. Luați în considerare următoarele:

Implicarea comună

ex. artrita psoriazica

A Artrita, psoriazisul in placi si distrofia psoriazica a unghiilor

Vârstă

Sănătate generală

Supărare

Zgârierea

Examen medical general

Inclusiv ganglionii limfatici și alte sisteme, după cum este indicat

Puncte cheie în istoria și examinarea bolilor de piele

Poate fi tentant să examinezi pielea înainte de orice altceva. Aceasta este o greșeală; faceți mai întâi un istoric, apoi examinați pielea și restul pacientului.

Istorie

Preluarea istoricului ar trebui să respecte principiile generale:

Care a fost debutul afecțiunii și care este cursul ei (venirea și plecarea, severitatea fluctuantă, persistentă, în progres)?

Există factori de exacerbare sau de ameliorare?

Există antecedente de boli de piele, atopie sau boli autoimune?

Care este medicația și istoricul alergiilor pacientului? Acest lucru este important, deoarece erupțiile induse de medicamente sunt frecvente

Care este istoria socială? Mai mulți factori, inclusiv ocupația, ar putea fi relevanți atât în stabilirea unui diagnostic, cât și în deciderea celei mai bune abordări de tratament

Cum afectează această afecțiune pacientul meu? O erupție pe scară largă poate avea un efect redus asupra calității vieții unui individ, în timp ce o altă persoană ar putea fi grav tulburată de ceea ce pare a fi o problemă minoră pentru un observator din afară.

Examinare

Evaluarea necesită un accent deosebit pe examinarea pielii, părului, unghiilor, mucoaselor și ganglionilor limfatici periferici

Terminologie

Utilizarea corectă a terminologiei pentru rezultatele examinării (vezi mai jos) ajută la realizarea unui diagnostic diferențial și vă permite să descrieți constatările, astfel încât colegii să poată vizualiza procesul

Evaluarea severității bolii

Instrumente pentru evaluarea obiectivă a severității bolii, cum ar fi scorul PASI (Psoriazis Area and Severity Index), pot fi utile în determinarea răspunsurilor la tratament (p. 1288)

Boala de piele poate avea efecte psihologice majore, iar impactul asupra pacienților poate fi măsurat prin indici dermatologici legați de calitatea vieții, de exemplu, Indexul calității vieții dermatologice (DLQI)

PjL Termeni folosiți pentru a descrie leziunile cutanate

Tipuri de leziuni

Macula: o zonă plată circumscrisă a pielii cu diametrul < 1 cm care pare diferită de pielea din jurul acesteia, de obicei din cauza culorii diferite

Petice: la fel ca o maculă, dar mai mare (vezi Fig. 28.38, p. 1295)

Papule: o înălțare discretă a pielii de < 1 cm diametru (vezi Fig. 28.23, p. 1279)

Nodul: asemănător cu o papule, dar având adâncime semnificativă (în derm sau chiar în stratul subcutanat) și de obicei > 1 cm în diametru (vezi Fig. 28.9, p. 1270)

Placă: o zonă ridicată de piele cu un vârf plat, > 1 cm în diametru (vezi Fig. 28.32A, p. 1287)

Veziculă și bulla: un blister umplut cu lichid mic (< 1 cm) și respectiv mai mare (> 1 cm în diametru) (vezi Fig. 28.37A, p. 1294)

Pustulă: o acumulare vizibilă de puroi într-o veziculă (vezi alăturat)

Alți termeni

Abces: o colecție localizată de puroi într-o cavitate

Atrofie: o zonă de piele subțire, translucidă, cauzată de pierderea epidermei, a dermei sau a grăsimii subcutanate, de exemplu secundară excesului de corticosteroizi topici (vezi Fig. 28.8, p. 1265)

Vizuina: o papulă liniară sau curbilinie, cauzată de un acarian al scabiei care se dezvăluie (vezi Fig. 28.25A, p. 1280)

Comedon: un dop de cheratină și sebum într-un orificiu pilosebaceu dilatat

Crusta: exudat uscat de sânge sau lichid seros (vezi Fig. 28.17, p. 1275)

Eroziunea: o zonă de piele dezintegrată prin pierderea completă sau parțială a epidermei

Excoriație: un ulcer liniar sau o eroziune rezultată din zgâriere

Fisura: un ulcer adânc în formă de fante, de exemplu în dermatita iritantă a mâinilor

Peteșiile, purpura și echimoza: peteșiile sunt macule plate de sânge extravascular în derm, de mărimea unui cap de ac; purpura sunt mai mari si pot fi palpabile; echimoza („vânătaie”) este termenul folosit pentru a descrie sângerarea care implică structuri mai profunde

Scala: un fulg care provine din stratul cornos. Orice afecțiune cu stratul cornos îngroșat, adică hiperkeratoza, poate provoca descuamare. Un strat cornos imatur, îngroșat și coeziv, de exemplu, ca în psoriazis sau boala Bowen, oferă proprietăți optice și fizice caracteristice care provoacă o scară diferită de cea datorată unui strat cornos îngroșat, dar în rest normal (vezi Fig. 28.11, p. 1271)

Cicatrice: înlocuirea structurilor normale cu țesut fibros la locul unei leziuni

Sinus: cavitate sau canal care permite evacuarea puroiului sau a lichidului

Stria: o bandă liniară, atrofică, roz, violet sau albă cauzată de modificări ale țesutului conjunctiv (vezi Fig. 28.8, p. 1265)

Telangiectazie: dilatarea vizibilă a vaselor mici de sânge cutanate (vezi Fig. 28.9A, p. 1270)

Ulcer: o zonă din care s-a pierdut epiderma și cel puțin partea superioară a dermei (vezi Fig. 28.7, p. 1263)

Weal: o zonă discretă evanescentă de edem dermic, adesea alb central datorită mascării aportului local de sânge de către lichid; plângerile pot fi papule, macule, plasturi și plăci și sunt semnul distinctiv al urticariei (vezi Fig. 28.34, p. 1291)

Boala care afectează pielea umană este frecventă și este importantă deoarece absența funcției normale a pielii, precum și uneori amenințătoare de viață, poate afecta grav calitatea vieții. Acest lucru poate fi exacerbat de faptul că persoanele cu boli de piele pot suferi efectele stigmatizării, uneori decurgând din credința altora că modificările pielii sunt rezultatul unei boli contagioase.

Bolile de piele afectează toate vârstele și numără mai mult de două mii. Evaluarea pielii este valoroasă în gestionarea oricărei persoane care prezintă orice problemă medicală și, dimpotrivă, evaluarea celorlalte sisteme ale corpului este importantă atunci când se gestionează în primul rând bolile de piele. Acest capitol se concentrează pe acele boli de piele observate cel mai frecvent și pe cele care sunt importante ca componente ale afecțiunilor medicale generale care afectează alte sisteme de organe împreună cu pielea. Infecțiile cutanate, inclusiv cele legate de virusul imunodeficienței umane (HIV), sunt, de asemenea, discutate în capitolele 13, 14 și 15.

ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE FUNCȚIONALĂ

Pielea acoperă puțin sub 2 m2 la un adult mediu. Stratul exterior este epiderma, un epiteliu scuamos stratificat format în principal din keratinocite. Epiderma este atașată, dar separată de dermul subiacent prin membrana bazală. Dermul este mai puțin celular și susține vasele de sânge, nervii și anexele epidermice (foliculii de păr și glandele sudoripare). Sub ea se află subcuta, constând din țesut adipos.

Epidermă

Pe majoritatea zonelor, epiderma are doar 0,1-0,2 mm grosime, cu excepția palmelor sau a tălpilor unde se poate extinde până la câțiva milimetri. Keratinocitele alcătuiesc aproximativ 90% din celulele epidermice (Fig. 28.1). Principalul compartiment proliferativ este stratul bazal. Keratinocitele sintetizează o serie de proteine structurale, cum ar fi keratinele, loricrina și filagrina (proteina de agregare a filamentului), care joacă un rol cheie în menținerea fiziologiei cutanate normale. Există mai mult de 50 de tipuri de keratina și expresia lor variază în funcție de locul corpului, locul din epidermă și starea bolii. Mutațiile anumitor gene ale keratinei pot duce la tulburări de vezicule (p. 1291) și ihtioză (caracterizată prin scară fără inflamație majoră). Pe măsură ce keratinocitele migrează din

stratul bazal, ele se diferențiază, producând o varietate de produse proteice și lipidice. Keratinocitele suferă apoptoză în stratul granular înainte de a-și pierde nucleul și de a deveni corneocitele aplatizate ale stratului cornos (stratul de cheratină). Epiderma este un loc de producție de lipide, iar capacitatea stratului cornos de a acționa ca o barieră hidrofobă este rezultatul designului său „cărămizi și mortar"; corneocitele moarte cu membrane proteice foarte reticulate („cărămizi") se află într-un strat lipidic activ metabolic sintetizat de keratinocite („mortar"). Diferențierea terminală a keratinocitelor se bazează pe agregarea filamentelor de keratina și aceasta este, în parte, mediată de filagrină. Mutațiile genei filagrine se găsesc în ictioza vulgară și apar la unii pacienți cu eczemă atopică (p. 1283).

Pielea este o barieră împotriva stresului fizic. Atașamentele celulă la celulă trebuie să fie capabile să transmită și să disipeze stresul, o funcție îndeplinită de desmozomi. Bolile care afectează desmozomii, cum ar fi pemfigusul (p. 1294), au ca rezultat formarea de vezicule din cauza separării keratinocitelor.

Restul de 10% din celulele epidermice sunt:

Celulele Langerhans: celule dendritice, derivate din măduva osoasă, care circulă între epidermă și ganglionii limfatici locali. Funcția lor principală este prezentarea antigenului la limfocite. Alte celule dendritice prezentatoare de antigen dermic sunt de asemenea prezente.

Melanocite: predominant în stratul bazal și de origine a creastei neurale. Ei sintetizează pigmentul melanină din tirozină, îl împachetează în melanozomi și îl transferă către keratinocitele din jur prin procesele lor dendritice.

Celulele Merkel: apar în stratul bazal și se crede că joacă un rol în transducția semnalului atingerii fine. Derivarea lor embriologică este neclară.

Membrana bazala

Membrana bazală (vezi Fig. 28.1) este o ancora pentru epidermă și permite mișcarea celulelor și nutrienților între derm și epidermă. Membrana celulară a celulei bazale epidermice este atașată de membrana bazală prin hemi-desmozomi. Lamina lucida se află imediat sub membrana celulară bazală și este compusă predominant din laminină. Filamentele de ancorare se extind prin lamina lucidă pentru a se atașa de lamina densă. Acest strat dens de electroni constă în principal din colagen de tip IV; din acesta se extind bucle de colagen de tip VII, formând fibrile de ancorare care fixează membrana bazală de derm.

Derma

Dermul este vascular si sustine epiderma structural si nutritional. Grosimea variază de la puțin peste 1 mm pe antebrațul interior la 4 mm pe spate. Fibroblastele sunt celulele predominante; altele includ mastocite, fagocite mononucleare, limfocite T, celule dendritice, neuroni și celule endoteliale. Partea acelulară a dermei este formată în principal din fibre,

inclusiv colagen I și III, elastină și reticulină, sintetizate de fibroblasti. Sprijinul este asigurat de o substanță fundamentală amorfă (preponderent glicozaminoglicani, acid hialuronic și dermatan sulfat), a cărei producție și catabolism sunt alterate de modificările hormonale și radiațiile ultraviolete (UVR). Pe baza modelului fibrilelor de colagen, dermul superficial este denumit „dermul papilar", iar partea mai profundă, mai grosieră, este „dermul reticular".

Apendicele epidermice

foliculi de păr

Sunt 3-5 milioane de foliculi de păr, invaginări epidermice care se dezvoltă în al doilea trimestru. Acestea apar pe toată pielea, cu excepția palmelor, tălpilor și părților organelor genitale (pielea glabră). Cea mai mare densitate de foliculi de păr se află pe scalp (500-1000/cm2). Nou-născuții sunt acoperiți cu fire de păr fine „lanugo", care de obicei sunt nepigmentate și lipsite de medular central; acestea sunt ulterior înlocuite cu păr vellus, care este similar, dar mai probabil să fie

pigmentat. În schimb, părul scalpului devine păr terminal, care este mai gros cu o medulă centrală, este de obicei pigmentat și crește mai lung. La pubertate, firele de păr vellus din regiunile sensibile hormonal, cum ar fi zonele axilare și genitale, devin terminale.

Parul uman creste intr-un ciclu cu trei faze: anagen (cresterea activa a parului), catagen (faza de tranzitie) si telogen (faza de repaus). Durata fiecărei faze variază în funcție de locație. Pe scalp, anagenul durează câțiva ani, catagenul câteva zile și telogenul în jur de 3 luni. Lungimea părului la diferite locuri reflectă lungimile diferite ale anagenului.

Glandele sebacee

Glandele sebacee sunt excrescențe epidermice, de obicei asociate cu foliculii de păr și formate din keratinocite modificate. Celulele glandei sebacee (sebocite) produc o serie de lipide, descarcând conținutul în canalul din jurul foliculului de păr. Excreția de sebum este sub control hormonal, cu androgeni

crescând-o (la fel ca și progesteronii, într-o măsură mai mică) iar estrogenii o reduc. La animale, sebumul este important pentru impermeabilizarea părului, dar rolul său la om este neclar.

Glandele sudoripare

Glandele sudoripare ecrine se dezvoltă în al doilea trimestru și sunt, de asemenea, invaginări epidermice întâlnite peste tot.

Imbatranire cronologica: datorita procesului intrinsec de imbatranire.

Fotoîmbătrânire: datorită expunerii cumulate la UVR și suprapusă îmbătrânirii intrinseci.

Modificările tipice includ: atrofie, laxitate, decolorare galbenă, încrețire, uscăciune, pigmentare neregulată și subțierea și albirea părului.

Cauze: modificări legate de vârstă în structura și funcția pielii, efectele cumulate ale insultelor mediului, în special UVR și fumatul, consecințele cutanate ale bolii în alte sisteme de organe.

Consecințe: reducerea răspunsurilor imune și inflamatorii, reducerea absorbției și eliminarea medicamentelor topice, vindecare redusă, susceptibilitate crescută la iritanți, dermatită, efecte adverse ale medicamentelor (inclusiv atrofia și purpura indusă de corticosteroizi topici) și boli precum cancerul de piele.

corp. Conductele lor spiralate se deschid direct pe suprafața pielii. Ele joacă un rol major în termoreglare și, în mod neobișnuit, sunt inervate de fibre colinergice ale sistemului nervos simpatic. Glandele ecrine ale palmelor și tălpilor sunt inervate diferit și sunt activate în răspunsul „luptă sau fugă”. Glandele sudoripare apocrine sunt limitate la axile și zonele mamare și genitale, sunt conectate la foliculii de păr și nu sunt implicate în termoreglare.

Unghiile

Creșterea unghiilor începe la aproximativ 8 săptămâni de gestație și este completă la 32 de săptămâni. Unghiile de la picioare se dezvoltă puțin mai târziu. Anatomia aparatului unghial este tratată mai târziu în capitol (p. 1297).

Vasele de sânge și nervii

Pielea umană are o cantitate abundentă de sânge, dispusă în plexuri superficiale și profunde constând din arteriole, capilare arteriale și venoase și venule. Plexul superior din dermul papilar comunică cu plexul inferior la joncțiunea dintre derm și subcutanat. Ansele capilare apar din arteriolele terminale din plexul papilar orizontal. Vasele de sânge sunt alimentate de nervii simpatici și parasimpatici, contribuțiile relative ale căilor diferă în funcție de locație. Semnalele simpatice sunt importante în mediarea vasoconstricției induse de autonomie. Aportul de sânge a pielii este mult mai mare decât cel necesar pentru fiziologia normală a pielii și reflectă importanța pielii în termoreglare.

Funcțiile pielii

Pielea are multe funcții, toate putând fi afectate de boală (caseta 28.1). Modificările pielii asociate cu îmbătrânirea sunt prezentate în Caseta 28.2.

INVESTIGAȚII

Lupă

O lentilă de mână folosită în condiții bune de iluminare (ideal lumina zilei) este valoroasă în examinarea pielii.

Lumina lemnului

Lumina lemnului este o sursă de lumină ultravioletă A cu lungime de undă lungă/vizibilă (violetă) cu lungime de undă scurtă care poate fi utilizată în diferite moduri. În hipopigmentare, cum ar fi în vitiligo, poate ajuta la aprecierea amplorii bolii. În afecțiunile pigmentate, cum ar fi melasma, poate determina dacă pigmentarea este în principal epidermică (decupare ascuțită sub lampa Wood) sau mixtă epidermică și dermică (cutoff prost definit). Lampa Woods poate fi folosită și pentru a ajuta la diagnosticarea unor infecții fungice datorită fluorescenței lor caracteristice.

Dermatoscopia și diascopie

Dermatoscopia (cunoscută și sub denumirea de dermatoscopie și microscopie cu epiluminiscență) este din ce în ce mai realizată cu dermatoscoape portabile. Ceea ce face dermatoscopia unică este faptul că permite vizualizarea prin contactul unei plăci de sticlă de pe instrument cu o peliculă lichidă aplicată pe piele sau prin optice speciale pentru a permite dermatoscopia fără contact, permițând vizualizarea structurilor mai profunde fără interferențe prin reflexia și refracția luminii în epidermă.

Diascopia este pur și simplu apăsarea pe leziune cu o lamă de sticlă. Aceasta oferă o parte din efectul dermatoscopiei, dar este utilizat în principal pentru a îndepărta sângele din leziunile vasculare pentru a face aspectul leziunii mai clar.

Histopatologie

Examenul histopatologic al biopsiilor cutanate este deosebit de util pentru diagnosticul tumorii. Atunci când este implicat un dermatolog sau un patolog cu expertiză în dermatopatologie, acesta poate ajuta și la diagnosticarea bolilor inflamatorii ale pielii. Este rar ca histopatologia unei boli inflamatorii cutanate nediagnosticate anterior să ofere un diagnostic pe cont propriu; corelarea clinico-patologică este cheia. Majoritatea biopsiilor sunt colorate cu hematoxilină și eozină, dar alte colorații pot fi utile în situații speciale, cum ar fi pentru hife fungice, fier sau mucină. Imunofluorescența directă poate fi efectuată și pe o biopsie proaspătă a pielii, permițând vizualizarea antigenului folosind anticorpi marcați cu fluoresceină; acest lucru este deosebit de important în diagnosticul tulburărilor buloase autoimune.

Microbiologie

Bacteriologie

Tampoanele bacteriene pot identifica un agent infecţios cauzal. Cu toate acestea, organismele identificate de pe suprafaţa pielii pot să nu fie implicate în boala de bază, dar reflectă colonizarea pielii deteriorate de o boală primară. Agenţii patogeni potenţiali crescuţi de pe suprafaţa pielii nu sunt întotdeauna cauza. De exemplu, celulita este aproape întotdeauna cauzată de streptococi piogeni, în timp ce un tampon cutanat de suprafaţă va prezenta adesea Staphylococcus aureus, care poate să nu fie cauza celulitei.

Virologie

O serie de tehnici, inclusiv imunofluorescența și reacția în lanț a polimerazei (PCR), sunt disponibile pentru a diagnostica virusurile herpes simplex sau herpes zoster din lichidul vezicular (p. 139).

Micologie

Solzii, tăieturile de unghii (sau rămășițele de hipercheratoză subunguală sfărâmicioasă) și firele de păr smulse pot fi examinate prin microscopie cu lumină. Dacă sunt disponibile hidroxid de potasiu și un simplu microscop cu lumină, acesta poate fi efectuat în orice ambulatoriu. Laboratoarele de microbiologie vor examina, de asemenea, probe și pot cultiva pentru ciuperci și drojdii.

Testarea patch-urilor

Testarea plasturelui investighează hipersensibilitatea de tip IV întârziată, mediată celular, care se manifestă ca dermatită. Este un test de provocare cu potenţiali alergeni (vezi Caseta 28.26, p. 1285) aplicaţi, la concentraţii și în vehicule pentru a minimiza reacţiile fals pozitive și fals negative, sub ocluzie la spate timp de 48 de ore înainte de examinare. Atunci când interpretaţi citirile testului de plasture, este important să determinaţi relevanţa clinică a oricăror reacţii alergice înainte de a da sfaturi de evitare.

Testarea cu fotoplasturi este similară cu testarea plasturelui, dar investighează hipersensibilitatea întârziată la un agent (de obicei o protecţie solară sau un antiinflamator nesteroidian (AINS)) după absorbţia UVR. Aceasta implică aplicarea substanţelor în duplicat și iradierea unui set cu UVR (de obicei UVA, 5 J/cm2), cu citiri efectuate apoi într-un mod similar cu testarea cu plasture.

Testele prick și testarea imunoglobulinei E specifice

Testele prick sunt folosite pentru a investiga hipersensibilitatea cutanată de tip I (imediată) la diferiţi antigeni, cum ar fi polenul, acarienii de praf de casă sau mătreaţa. Pielea este înţepată cu stilturi disponibile în comerţ printr-o diluţie a soluţiei adecvate de antigen (pag.

90). Alternativ, nivelurile specifice de imunoglobuline E (IgE) la antigene pot fi măsurate în ser și, ocazional, sunt întreprinse teste de provocare (p. 90).

Fototestare

Fototestarea este importantă pentru a evalua fotosensibilitatea suspectată. Investigația principală este fototestarea monocromatorului, care implică expunerea spatelui pacientului la doze crescânde de iradiere folosind benzi de undă înguste pe tot spectrul solar și apoi evaluarea răspunsurilor, folosind doza minimă de eritem (MED) la fiecare bandă de undă. Aceasta este doza necesară pentru a provoca înroșirea pielii doar perceptibilă și este comparată cu valorile pentru populația normală. Dacă un pacient are MED reduse (adică dezvoltă eritem la doze mai mici decât subiecții sănătoși), aceasta indică o fotosensibilitate anormală. Astfel, fototestarea monocromatorului poate fi utilizată pentru a determina dacă un pacient este anormal de fotosensibil, care benzi de undă sunt implicate și cât de sensibil este pacientul (p. 1260). Testarea de provocare poate fi efectuată cu o sursă de bandă largă (de obicei UVA) pentru a induce erupții cutanate la locul de testare (cel mai util pentru erupția luminoasă polimorfă) și poate fi utilă pentru diagnostic.

Pacienții care sunt trimiși pentru fototerapie vor fi supuși, de obicei, unui test MED, în care sunt expuși la o serie de doze de testare ale sursei de lumină care vor fi utilizate terapeutic (de multe ori UVB în bandă îngustă), iar MED este determinat 24 de ore mai târziu (sau 72-96 de ore pentru

doza fototoxică minimă de psoralen-ultraviolet A (PUVA) (p. 1266). Acest lucru permite ca regimurile de tratament să fie individualizate, pe baza răspunsurilor eritemate ale pacientului, și poate detecta fotosensibilitate anormală.

PREZENTAREA PROBLEME ÎN BOLILE DE PIELE

Prezentările majore în dermatologie sunt prezentate mai jos. Detaliile despre tulburările de bază sunt furnizate mai târziu în secțiunile specifice bolii.

Noduli - leziuni noi sau in schimbare

O „leziune nouă sau modificată” este una dintre prezentările cheie ale dermatologiei. Provocarea este de a face distincția între boala benignă și cea malignă (p. 1269). Examinarea și examinarea detaliată a anamnezei sunt esențiale:

Leziune: aceasta este nouă sau are o leziune preexistentă schimbată? Care este natura schimbării - este în dimensiune, culoare, formă sau suprafață? Schimbarea a fost rapidă sau lentă? Există și alte caracteristici - durere, mâncărime, inflamație, sângerare sau ulcerație?

Pacient: Care este vârsta pacientului? Sunt cu pielea deschisă și pistruiți? A existat multă expunere la soare? Au folosit șezlonguri sau au trăit în climat însorit? Au folosit fotoprotecție?

Site: Este expus la soare sau este acoperit? Scalpul, fața, membrele superioare și spatele la bărbați, iar fața, mâinile și picioarele inferioare la femei sunt locurile cele mai expuse cronic la soare.

Există și alte leziuni similare? Acestea pot include keratoze actinice (vezi Fig. 28.11, p. 1271) sau papiloame bazale (vezi Fig. 28.15, p. 1274).

Morfologia leziunii: trebuie evaluate sensibilitatea, dimensiunea, simetria, regularitatea marginii, culoarea, caracteristicile suprafeței și prezența unor caracteristici precum crusta, scuamă și ulcerație. Întinderea pielii și utilizarea unei lentile de mărire pot fi de ajutor, de exemplu, în detectarea marginii înălțate, sidefate a unui carcinom bazocelular (p. 1270).

Dermatoscopia: Aceasta poate fi utilizată pentru a detecta prezența vaselor anormale, cum ar fi în carcinomul bazocelular sau chisturile caracteristice de keratina în papiloamele bazocelulare. Este de neprețuit pentru evaluarea leziunilor pigmentare și vasculare

(Fig. 28.2).

Este un nev melanocitar sau un melanom malign?

Aceasta este o diferență comună și una pe care este esențial să o rezolvați corect.

Natura exactă a schimbării ar trebui determinată (ca mai sus). Ascultați pacientul și acordați atenție schimbărilor subtile, deoarece pacienții își cunosc bine pielea.

Dacă pacientul are alte leziuni pigmentate, atunci acestea trebuie examinate și acestea, deoarece pot fi informative. De exemplu, dacă leziunea prezentată arată diferit de celelalte, atunci este nevoie de suspiciune; dimpotrivă, dacă pacientul are multiple papiloame bazocelulare, acest lucru poate fi liniștitor - deși nu fiți în mod fals liniștit.

Există un istoric familial pozitiv de melanom? Un nev suspect la un pacient cu o rudă de gradul I cu melanom justifică probabil excizia. „Regula” ABCDE este un ghid pentru trăsăturile caracteristice ale melanomului (caseta 28.3 și vezi Fig. 28.2), deși, în mod ideal, melanoamele ar trebui diagnosticate înainte ca diametrul să fie mai mare de 0,5 cm. Pierderea semnelor normale ale pielii într-o leziune pigmentată poate sugera melanom. Dimpotrivă, semnele normale ale pielii și firele de păr fine dispersate uniform pe o leziune sunt liniștitoare, dar nu exclud melanomul. Lista de verificare în șapte puncte din Glasgow este un alt ghid util:

caracteristici majore: modificarea dimensiunii, formei și culorii

trăsături minore: diametrul peste 0,5 cm, inflamație, scurgere sau sângerare și mâncărime sau senzație alterată.

Caracteristicile ABCDE ale melanomului malign

Asimetrie

Bord neregulat

Culoare neregulată

(+ Pierderea semnelor pe piele)

Erupții cutanate - erupții papuloscuamoase

O erupție cutanată este cealaltă manifestare comună în dermatologie. Principalele categorii de erupții cutanate solzoase sunt enumerate în Caseta 28.4. Diagnosticul poate fi adesea pus pe motive clinice, deși poate fi necesară o biopsie. Aspecte importante ale istoriei sunt:

Vârsta la debut și durata erupției cutanate? De exemplu, eczema atopică debutează adesea în copilăria timpurie și psoriazisul între 15 și 40 de ani și ambele pot fi cronice. Erupțiile cutanate infecțioase sau induse de medicamente sunt mai probabil să fie de scurtă durată, iar acestea din urmă apar în legătură cu ingestia de medicamente. Durata leziunilor individuale este, de asemenea, importantă, ca, de exemplu, în urticarie.

Locul corpului la debut și distribuție? De exemplu, locurile de flexie sunt implicate în eczema atopică și suprafețele extensoare și scalpul în psoriazis. Simetria indică adesea o boală endogene, cum ar fi psoriazisul, în timp ce asimetria este mai frecventă în cazul cauzelor exogene, cum ar fi dermatita de contact sau infecții precum herpes zoster.

Este mâncărime? De exemplu, eczema este de obicei extrem de mâncărime, iar psoriazisul mai puțin.

A existat o boală anterioară sau au fost prezente simptome sistemice? Exemplele includ psoriazisul guttat precipitat de o infecție Ș-hemolitică a gâtului cu streptococ; aproape toți pacienții cu mononucleoză infecțioasă (p. 320) tratați cu amoxicilină vor dezvolta o erupție maculopapulară eritematoasă; erupția cutanată de sifilis secundar urmează un istoric

de șancru la locul inoculării; starea de rău și artralgia sunt frecvente în erupțiile medicamentoase și vasculite.

Morfologia erupției cutanate și caracteristicile leziunilor individuale sunt importante (vezi Caseta 28.4).

vezicule

Există un număr limitat de afecțiuni care se prezintă cu vezicule (caseta 28.5). Formarea veziculelor apare din cauza pierderii aderenței celulare în epidermă sau în regiunea sub-epidermică (vezi Fig. 28.1, p. 1253), iar prezentarea clinică depinde de locul sau nivelul de vezicule în interiorul pielii, care, la rândul său, reflectă patogeneza de bază (p. 1291):

Nu se văd adesea vezicule intacte dacă despicarea este sus în epidermă (sub stratul cornos), deoarece acoperișul veziculelor este atât de fragil încât se rupe ușor, lăsând eroziuni (de exemplu, pemfigus foliaceus, sindromul pielii opărite stafilococice (vezi Fig. 28.18, p. 1276) și impetigo bullos).

Dacă scindarea este mai mică în epidermă, atunci pot fi observate vezicule flasce intacte și eroziuni (de exemplu, pemfigus vulgar și necroliza epidermică toxică (vezi Fig. 28.36, p. 1292)).

Dacă despicarea este sub-epidermică, apar vezicule cu acoperiș tensionat (de exemplu pemfigoid bulos (vezi Fig. 28.37, p. 1294), epidermolysis bullosa acquisita și porphyria cutanea tarda (vezi Fig. 28.47, p. 1302)).

Dacă există focare de separare la diferite niveluri ale epidermei, ca într-o dermatită (p. 1283), apar bule multiloculare (formate din vezicule coalescente).

Trebuie luată o istorie de debut, progresie, afectare a mucoasei, medicamente și simptome sistemice. Apoi trebuie efectuată evaluarea clinică a distribuției, extinderii și morfologiei erupției cutanate. Semnul Nikolsky este util: presiunea de alunecare de la un deget asupra epidermei cu aspect normal poate disloca epiderma în condiții cu defecte intra-epidermice, cum ar fi pemfigus și necroliza epidermică toxică.

Este necesară o abordare sistematică a diagnosticului:

Excludeți infecția: de exemplu, herpes simplex, varicela zoster sau stafilococ. aureus.

Luați în considerare tulburările comune ale pielii în care apar mai puțin frecvent vezicule: de exemplu edem periferic sever, celulită, dermatită alergică de contact și eczeme.

Amintiți-vă că în erupțiile medicamentoase se pot dezvolta bule: de exemplu, erupție fixă de medicament (p. 1303), eritem multiform (p. 1302) și vasculită (p. 1115). Necroliza epidermică toxică (TEN) este o urgență medicală (p. 1292).

Luați în considerare boala imunobuloasă (p. 1292): vârsta pacientului poate fi informativă (vezi Caseta 28.35, p. 1293).

Investigațiile și managementul sunt ghidate de prezentarea clinică și diagnosticul diferențial și sunt descrise în acest capitol la bolile specifice.

Mâncărime (prurit)

Mâncărimea este o senzație neplăcută care duce la zgâriere sau frecare. Termenii „mâncărime” și „prurit” sunt sinonimi; cu toate acestea, „pruritul” este adesea folosit atunci când mâncărimea este generalizată. Mâncărimea poate apărea din afecțiuni cutanate primare sau din boli sistemice, care pot provoca mâncărime prin mecanisme centrale sau periferice. Chiar și atunci când mecanismul este periferic, nu există întotdeauna semne de boală primară a pielii.

Terminațiile nervoase care semnalează mâncărimea se află în epidermă sau în apropierea joncțiunii dermo-epidermice. Transmiterea se face prin fibre C nemielinice conducătoare lente prin tractul spinotalamic către talamus și apoi cortex. Există o relație inhibitorie între durere și mâncărime. Scarpinatul cauzeaza fie inhibarea receptorilor de mancarime prin stimularea cailor senzoriale ascendente care inhiba mancarimea la nivelul maduvei spinarii (mecanismul „poarta” lui Wall), fie interfereaza direct cu fibrele cutanate de mancarime prin lezarea directa.

Mecanismele de mâncărime în majoritatea bolilor sistemice rămân neclare. Mâncărimea bolii renale, de exemplu, poate fi mediată de opioidele endogene circulante. Observația clinică că dializa peritoneală ajută la reducerea mâncărimii mai frecvent decât hemodializa este în concordanță cu aceasta, moleculele mai mici fiind, în general, dializate mai ușor dacă se folosește membrana peritoneală mai degrabă decât o membrană a aparatului de dializă.

Evaluare clinică

Diagnosticul este important și este necesară evaluarea completă, prin anamneză, examinare și, uneori, investigații. Când un pacient se prezintă cu generalizat

28.6 Boli primare de piele care provoacă prurit

Cauza pruritului

Tratament*

*Pe lângă tratamentul specific al afecțiunii primare. (5-HT = 5-hidroxitriptamina, serotonină).

mâncărime, este important să se determine dacă modificările pielii sunt primare (un proces la nivelul pielii care provoacă mâncărime) sau secundare (modificări ale pielii cauzate de frecare și zgâriere din cauza mâncărimii). Multe tulburări cutanate primare comune sunt

asociate cu mâncărime (caseta 28.6). Dacă mâncărimea nu este legată de boala primară a pielii, trebuie luate în considerare multe cauze (Caseta 28.7); acestea includ boli hepatice (în principal boli colestatice, cum ar fi ciroza biliară primară), afecțiuni maligne (de exemplu, mâncărimea generalizată poate fi caracteristica de prezentare a limfomului), afecțiuni hematologice (de exemplu, mâncărime generalizată în deficiența cronică de fier sau mâncărime intensă provocată de contactul cu apă (acvagenă) în policitemie, inclusiv boli endocrine și

hipertiroidism), boală cronică de rinichi (în care severitatea mâncărimii nu este întotdeauna asociată în mod clar cu concentrația plasmatică a creatininei) și cauze psihogene (cum ar fi „delirurile de infestare”). Pruritul este frecvent în timpul sarcinii și poate fi cauzat de una dintre dermatozele specifice sarcinii. Diagnosticul este deosebit de important în sarcină, deoarece unele tulburări pot fi asociate cu un risc fetal crescut (caseta 28.8).

management

Nu există terapii eficiente în mod constant pentru a suprima mâncărimea, indiferent de cauza acesteia, dar stabilirea diagnosticului este primul pas. Dacă un diagnostic clar nu este

aparente, diferite abordări nespecifice pot fi utilizate pentru controlul simptomelor. Este important să se reevalueze pacientul în mod intermitent pentru a evita ratarea diagnosticului.

Abordările pentru ameliorarea simptomatică includ sedarea, adesea cu antihistaminice antagoniste Hi; emoliente; și contra-iritanți (cum ar fi preparatele topice care conțin mentol). Fototerapia UVB este utilă în mâncărimea care decurge dintr-o varietate de cauze, deși singura dovadă de studiu randomizat controlat a eficacității sale în mâncărimea generalizată care nu este cauzată de o boală de piele este pentru mâncărimea bolii cronice de rinichi. Alte tratamente includ antidepresivele triciclice (probabil prin mecanisme similare celor implicate atunci când aceste medicamente sunt utilizate pentru durerea cronică) și antagoniștii opiaceelor. Mâncărimea poate fi severă, iar efectele sale asupra calității vieții nu sunt întotdeauna apreciate.

Fotosensibilitate

Fotosensibilitatea cutanată este un răspuns anormal al pielii la radiațiile ultraviolete (UVR) sau vizibile. Soarele este sursa naturală, dar pacienții pot fi, de asemenea, expuși la surse artificiale de UVR prin utilizarea șezlongurilor și/sau fototerapie (p. 1266). Expunerea cronică la UVR crește riscul de cancer de piele și fotoîmbătrânirea (p. 1254). Expunerea acută poate induce eritem (roșeață) ca răspuns normal (Fig. 28.3). Cu toate acestea, fotosensibilitatea anormală apare atunci când un pacient reacționează la doze mai mici decât ar provoca în mod normal un răspuns, fie cu o reacție eritemoasă intensificată, fie cu dezvoltarea unei erupții cutanate. Bolile de piele fotogravate sunt exacerbate de lumina soarelui, dar nu sunt cauzate de aceasta. Principalele boli fotosensibile și fotoagravate sunt enumerate în Caseta 28.9.

Lumina soarelui constă în principal din lumină vizibilă, iar componenta UVR este împărțită în trei benzi de undă (Fig. 28.4):

UVC (280-300 nm), care este absorbit de ozon și nu ajunge la suprafața pământului.

UVB (300-320 nm), care constituie mai puțin de 10% din expunerea la UVR, dar este de aproximativ 1000 de ori mai eficient din punct de vedere biologic decât UVA și, prin urmare, explică efectele eritemice de „arsuri solare” ale luminii solare.

UVA (320-400 nm), care este cea mai abundentă
componentă UVR care ajunge la suprafața pământului.

Fig. 28.3 Arsuri solare. Expunerea acută la radiațiile ultraviolete are ca rezultat un răspuns eritemic care atinge vârful 12-24 de ore mai târziu. Sensibilitatea depinde de fototipul de piele constitutiv al individului.

fotodermatoze idiopatice). Pacienții cu fotosensibilitate sunt expuși riscului de deficit de vitamina D, deoarece fotosinteza cutanată a vitaminei D indusă de UVB este o sursă importantă (p. 126). Pacienții ar trebui să optimizeze aportul alimentar de vitamina D și să ia suplimente dacă nivelurile sunt scăzute (p. 1127).

Creme de protecție solară

Agenții de protecție solară pot fi împărțiți în două categorii: creme de protecție solară chimice, care absorb lungimi de undă specifice ale UVR și creme de protecție solară fizice, care reflectă UVR și lungimile de undă mai scurte vizibile (vezi Fig. 28.4). Produsele actuale de protecție solară sunt foarte rafinate și majoritatea conțin mai mulți agenți de protecție solară, oferind protecție împotriva UVB și a majorității lungimilor de undă UVA. Dacă un pacient are fotosensibilitate la lungimile de undă mai lungi ale UVA și partea vizibilă a spectrului, atunci cremele de protecție solară convenționale care oferă protecție maximă în regiunea UVB nu vor fi benefice și vor fi necesare creme de protecție solară reflectante specifice. Din punct de vedere istoric, datorită reflexiei luminii vizibile, acești agenți au fost mai puțin acceptabili din punct de vedere cosmetic, deși formulările actuale, dintre care unele sunt colorate, au redus această problemă.

Nivelurile de protecție solară sunt descrise de factorul de protecție solară (SPF). Acesta este raportul dintre doza de UVR necesară pentru a produce eritem cutanat în prezența și absența protecției solare. Astfel, o protecție solară cu SPF20 înseamnă teoretic că ar dura de 20 de ori mai mult timp pentru ca o persoană să dezvolte arsuri solare în prezența protecției solare, în comparație cu neutilizarea acesteia. Prin urmare, SPF este într-adevăr un factor de protecție împotriva arsurilor solare și nu este un ghid bun pentru cât de bine va funcționa o protecție solară în protejarea împotriva altor reacții (cum ar fi durerea de piele în protoporfiria eritropoetică). Valorile SPF sunt determinate în condiții experimentale și, în practică, oamenii folosesc 25-33% din cantitatea de protecție solară necesară pentru a atinge SPF-ul declarat - astfel, o protecție solară cu SPF30 va oferi, în practică, un SPF10 în cel mai bun caz, iar pacienții trebuie să fie consiliați cu privire la aplicare. De asemenea, nu există un „bloc solar”, deoarece toate cremele de protecție solară oferă, în cel mai bun caz, doar protecție parțială și nu înlocuiesc comportamentul de modificare și acoperire.

Ulcere ale picioarelor

Ulcerația pielii este definită ca pierderea completă a epidermei, expunând astfel straturile dermice (sau mai profunde). „Ulcerul piciorului” nu este un diagnostic. Efectuarea unui diagnostic cuprinzător este cheia managementului. Ulcerele de la nivelul piciorului sunt frecvent cauzate de boli vasculare, în special, cel puțin parțial, de hipertensiune venoasă. Pentru fiecare cauză de ulcerație a piciorului, există mai multe patologii de bază diferite care trebuie luate în considerare (caseta 28.10).

Evaluare clinică

Trebuie luată o istorie detaliată a debutului și evoluției ulcerației piciorului și a condițiilor predispozante. Locul și pielea înconjurătoare trebuie evaluate. Varicele sunt adesea prezente, deși nu inevitabil. Locul ulcerației poate ajuta la indicarea cauzei (Fig. 28.6).

Investigațiile adecvate includ:

Analiza urinei pentru glicozurie.

Hemoleucograma completă pentru a detecta anemia și sângele

discrazii.

Cauzele ulcerației piciorului

Hipertensiunea venoasă

Uneori în urma trombozei venoase profunde

Boala arterială

Ateroscleroza • boala Buerger

Vasculita

Boala vaselor mici

Diabet zaharat • Vasculita

Tulburări hematologice

Siclemie • Stări de hipervâscozitate, de ex

Crioglobulinemie policitemie

Sferocitoza • Boala complexului imun

neuropatie

Diabet zaharat • Sifilis

Lepra (boala lui Hansen)

Tumora

Carcinom cu celule scuamoase • Melanom malign

Carcinom bazocelular • Sarcomul Kaposi

traume

Leziune • Artefact

Posterior

Fig. 28.6 Cauzele ulceraţiei membrelor inferioare. Principalele tipuri de ulcer de picior tind să afecteze anumite locuri.

Tampon bacterian dacă există o scurgere purulentă, extensie rapidă, celulită, limfangite sau septicemie. Acest lucru poate ghida terapia cu antibiotice pentru infecția secundară, dar bacteriile patogene nu sunt întotdeauna aceleași cu cele identificate de pe suprafața ulcerului.

Ecografia Doppler pentru evaluarea circulației arteriale. Raportul normal dintre presiunea sistolică a gleznei și presiunea sistolică brahială (ABPI) este de 1,1 sau mai mult; dacă este sub 0,8, aceasta sugerează o boală arterială semnificativă. Cu toate acestea, calcificarea arterială, cum ar fi diabetul, poate produce un ABPI fals ridicat.

Fig. 28.7 Un ulcer venos cronic pe piciorul inferior medial, cu lipodermatoscleroză înconjurătoare.

Ulcerația piciorului din cauza bolii venoase

Varicele, antecedentele de tromboză venoasă profundă și obezitatea sunt factori predispozanți. Valvele incompetente din venele profunde și perforante ale piciorului inferior au ca rezultat un flux retrograd de sânge către sistemul superficial și o creștere a presiunii capilare („hipertensiune venoasă"). Are loc o cuffing de fibrină pericapilară, ceea ce duce la afectarea oxigenării țesuturilor locale și a homeostaziei.

Primul simptom în ulcerația venoasă este adesea greutatea picioarelor, urmată de edem. Ulterior se dezvoltă pigmentarea hemosiderinei, paloarea și fermitatea pielii din jur și uneori eczema venoasă/gravitațională (p. 1285). Aceasta evoluează la lipodermatoscleroză - indurație fermă din cauza fibrozei dermului și subcutanei, care poate produce bine-cunoscutul aspect de „sticlă de șampanie inversată". Urmează ulcerația, adesea precipitată de traumă sau infecție. Ulcerele venoase apar de obicei pe piciorul inferior medial (Fig. 28.7).

Complicațiile ulcerației venoase ale piciorului includ colonizarea și infecția bacteriană și dermatita alergică de contact la medicamente topice, pansamente și bandaje. Lipodermatoscleroza poate provoca limfedem și hipercheratoză și, rar, un carcinom cu celule scuamoase (SCC) se poate dezvolta într-un ulcer venos de lungă durată (ulcerul Marjolin).

Ulcerația piciorului din cauza bolii arteriale

Ulcerele profunde, dureroase, perforate de la nivelul piciorului inferior, în special ale tibiei și piciorului și în contextul claudicației intermitente, sunt susceptibile de a fi cauzate de boli arteriale. Factorii de risc includ fumatul, hipertensiunea, diabetul și hiperlipidemia. Piciorul este rece și întunecat, iar pielea atrofie și fără păr. Pulsurile periferice sunt absente sau reduse. Dacă ABPI este sub 0,8, trebuie căutată o evaluare chirurgicală vasculară (p. 601).

Ulcerația piciorului din cauza vasculitei

Vasculita poate provoca ulcerații ale picioarelor direct prin necroză epidermică din cauza leziunii vasculare subiacente sau indirect datorită neuropatiei (de exemplu, în poliarterita nodosă sistemică, p. 1117).

Ulcerația piciorului din cauza neuropatiei

Cele mai frecvente cauze ale ulcerelor neuropatice sunt diabetul și boala Hansen (lepra). Microangiopatia contribuie, de asemenea, la ulcerația în diabet (p. 833). Ulcerele apar pe zonele care suportă greutăți, cum ar fi călcâiul. În prezența neuropatiei, protecția pielii de traume este esențială pentru a preveni ulcerația.

management

Punerea unui diagnostic este primul pas. Sfaturile generale privind exercițiile fizice, pierderea în greutate și renunțarea la fumat sunt importante. Factorii de bază, cum ar fi diabetul sau anemia, trebuie tratați. Edemul trebuie redus prin ridicarea picioarelor și, dacă nu există compromisuri arteriale, bandaj compresiv gradat de la degete la genunchi pentru a îmbunătăți întoarcerea venoasă și a îmbunătăți vindecarea. Bandajul compresiv este eficient pentru persoanele cu un ABPI mai mare de 0,8, dar trebuie evitat dacă ABPI este mai mic de 0,8.

Dacă ulcerul este purulent, înmuierea slabă cu permanganat de potasiu poate ajuta, iar exudatul și nămolul pot fi îndepărtate cu soluție salină normală sau apă curată. Pansamentele nu vindecă ele însele ulcerele picioarelor, dar pot reduce disconfortul și mirosul și, prin reducerea colonizării de către potențiali agenți patogeni, pot reduce frecvența infecției secundare. Pot fi utilizate o varietate de pansamente, inclusiv tipuri neaderente și absorbante (alginați, hidrogeluri, hidrocoloizi). Frecvența schimbărilor pansamentului va varia: ulcerele cu exsudație puternică pot avea nevoie de pansamente zilnice, în timp ce schimbările o dată pe săptămână pot fi suficiente.

Eczema înconjurătoare trebuie suprimată cu un corticosteroid topic. De obicei, aceasta este o eczemă venoasă, dar ar trebui să existe un prag scăzut pentru trimiterea pentru testarea plasturelui, deoarece alergia de contact la aplicațiile topice este frecventă (p. 1255). Antibioticele sistemice sunt indicate numai dacă există dovezi de infecție, spre deosebire de colonizare. Diverse tehnici de grefare cu grosime divizată (cum ar fi grefele prin ciupire și tocat) pot grăbi vindecarea ulcerelor curate, dar nu reduc riscul de recidivă. Ulcerele picioarelor pot fi foarte persistente. Ameliorarea simptomatică, inclusiv analgezicele orale și, uneori, tratamentele durerii cronice (cum ar fi antidepresivele triciclice) sunt

importante. Odată ce ulcerul s-a vindecat, utilizarea continuă a ciorapilor compresivi poate limita riscul de recidivă.

Culoare anormală a pielii

Pierderea pigmentării pielii (depigmentare), reducerea pigmentării (hipopigmentare) și creșterea pigmentului (hiperpigmentare) sunt caracteristici ale unei varietăți de tulburări. Pentru stabilirea diagnosticului sunt necesare anamneză și examinare detaliată, inclusiv utilizarea unei lumini Wood's. Investigațiile vor depinde de prezentare. De exemplu, ar trebui efectuată microscopia răzuirii pielii dacă hipopigmentarea este asociată cu inflamație și descuamare; screening-ul pentru boli autoimune poate fi necesar dacă se suspectează vitiligo; iar investigarea bolii endocrine sau a porfirii poate fi adecvată în hiperpigmentare. Mai multe detalii despre condițiile specifice sunt incluse mai târziu (p. 1295).

Multe afecțiuni afectează anexele pielii, în special părul și unghiile. Condițiile care provoacă căderea părului (alopecie) sunt enumerate în Caseta 28.39 (p. 1296). Modificările unghiilor pot fi un marker pentru boli sistemice (de exemplu, deficit de fier) sau o caracteristică a anumitor afecțiuni ale pielii (de exemplu psoriazis).

Insuficiență acută a pielii

Insuficiența acută a pielii este o urgență medicală. Mai multe afecțiuni pot cauza insuficiență larg răspândită și acută a multor funcții ale pielii (vezi Caseta 28.1, p. 1254), inclusiv termoreglarea, controlul echilibrului fluidelor și bariera împotriva infecțiilor. Multe dintre aceste afecțiuni implică dilatarea larg răspândită a vascularizației dermice și pot provoca insuficiență cardiacă cu debit mare; ele sunt, de asemenea, asociate cu o pierdere crescută de proteine din piele și adesea din intestin. Multe duc la insuficiență acută a pielii prin cauzarea eritrodermiei (eritem care afectează cel puțin 80% din suprafața corpului), deși bolile autoimune severe de vezicule și spectrul sindromului Stevens-Johnson-necroliza epidermică toxică (TEN) pot produce insuficiență acută a pielii fără eritrodermie.

Eczema, psoriazisul, erupțiile medicamentoase și limfomul cutanat al celulelor T (sindromul Sezary, p. 1272) se numără printre bolile care se pot prezenta fie cu eritrodermie, fie pot evolua către aceasta. Alte cauze includ starea asemănătoare psoriazisului, pitiriazisul rubra pilaris și tipuri rare de ihtioză. Eritrodermia poate apărea la orice vârstă și este asociată cu morbiditate severă și mortalitate semnificativă (vezi Fig. 28.32D, p. 1287). Persoanele în vârstă sunt cele mai expuse riscului, mai ales dacă au comorbidități. Poate apărea brusc sau poate evolua lent. În pielea închisă la culoare, prezența pigmentării poate masca eritemul, dând o nuanță purpurie.

Pacienții eritrodermici sunt de obicei rău sistemic, cu frison și hipotermie, secundar pierderii excesive de căldură. Totuși, pot fi, de asemenea, pirexiale și incapabile să piardă căldură din cauza deteriorării funcției glandei sudoripare și a ocluziei conductelor sudoripare. Tahicardia și hipotensiunea pot fi prezente din cauza depleției de volum. Edemul periferic este frecvent în eritrodermie, din cauza albuminei scăzute și a insuficienței

cardiace cu debit mare. Ganglionii limfatici pot fi măriți, fie ca reacție la inflamația pielii, fie, rar, din cauza infiltrației limfomatoase.

Managementul eritrodermiei

Indiferent de cauză, aspectele importante ale managementului eritrodermiei includ măsuri de susținere pentru a asigura o hidratare adecvată, menținerea temperaturii centrale și o nutriție adecvată. Pierderile insensibile de lichide pot fi cu mulți litri peste ceea ce este normal. Proteinele pot fi pierdute direct din piele și din cauza enteropatiei cu pierdere de proteine care însoțește adesea afecțiuni precum psoriazisul eritrodermic. Pentru a reduce riscurile de infecție, orice canule intravenoase trebuie amplasate în vene periferice, dacă este posibil. În tratamentul inițial al eritrodermiei acute, cateterizarea urinară este adesea necesară (pentru confortul pacientului și monitorizarea precisă a echilibrului fluidelor), dar astfel de catetere trebuie îndepărtate cât mai curând posibil. Aplicarea frecventă a unui emolient unguent simplu (cum ar fi amestecul de parafină moale albă/parafină lichidă) este de obicei adecvată.

Tratamentul topic al bolilor de piele

Multe boli de piele sunt tratate eficient numai prin terapii topice. Selectarea medicamentului/ingredientului activ adecvat și vehiculului este esențială. Unguentele sunt preferate pentru afecțiunile pielii uscate, cum ar fi eczemele cronice, deoarece sunt mai hidratante și conțin mai puțini excipienți decât cremele, astfel încât riscul de alergie este redus. În schimb, cremele nu sunt la fel de hidratante și au un potențial alergic mai mare datorită unui conținut mai mare de excipienți, deși pacienții găsesc cremele mai ușor de aplicat și astfel respectarea poate fi mai bună. Gelurile și loțiunile pot fi mai ușor de utilizat pe locurile cu păr. Greutatea moleculară și coeficientul lipidic-apă al unui medicament determină pătrunderea acestuia în piele, moleculele polare mai mari, solubile în apă, pătrund slab. În bolile de piele, dacă stratul cornos este afectat - ca și în eczeme - are loc o absorbție crescută a medicamentului. Ocluzia sub pansamente crește, de asemenea, absorbția. Medicamentele pot fi utilizate în diferite potențe sau concentrații, sau în combinație cu alte ingrediente active și multe sunt disponibile în mai mult de o formulare. Proprietățile diferitelor vehicule sunt enumerate în Caseta 28.11. În general, respectarea tratamentelor topice poate fi problematică, de aceea este esențial ca pacienții să știe exact ce se cere de la ei și ca regimurile să fie cât mai simple posibil.

emoliente

Acestea sunt pilonii în tratamentul eczemelor, psoriazisului și multor alte afecțiuni și sunt folosite pentru hidratarea, lubrifierea, protejarea și „înmoaie” pielea. Ele sunt în esență vehicule fără medicament activ și sunt disponibile în multe formulări: creme, unguente, geluri și înlocuitori de baie, duș și săpun. Parafina moale albă este cea mai eficientă și este utilizată pe scară largă.

Corticosteroizi topici

Glucocorticoizii sunt disponibili într-o varietate de formulări, deși cel mai frecvent sub formă de creme și unguente. Corticosteroizii sunt disponibili în diferite potențe și concentrații (caseta 28.12), iar selecția produsului corect va depinde de pacient, de afecțiunea tratată, de locul corpului și de durata așteptată a utilizării. Corticosteroizii topici ușori sunt utilizați în zonele delicate, cum ar fi fața sau organele genitale, și este necesară supravegherea atentă a utilizării corticosteroizilor în aceste locuri. În schimb, corticosteroizi foarte puternici pot fi necesari sub ocluzie pentru boli cronice rezistente, cum ar fi prurigo nodular.

Deși efectele adverse cutanate ale consumului cronic de corticosteroizi sunt bine cunoscute și includ atrofie, striuri (Fig. 28.8), purpură și telangiectazie, risc de infecție și absorbție sistemică (care provoacă suprimarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale și caracteristici cushingoide), sub-tratamentul este mai frecvent în practică. Pacienții ar trebui să folosească cea mai mică potență a steroizilor pentru cea mai scurtă perioadă pentru a obține controlul asupra bolii lor, dar acest lucru va varia între indivizi și boli. Utilizarea inițială a unui corticosteroid mai puternic, cu reducerea potenței sau a frecvenței aplicării pe măsură ce se obține controlul, este o abordare sensibilă. Toleranța („tahifilaxia") se poate dezvolta cu utilizarea cronică, deci cursuri intermitente de

28.11 Caracteristicile vehiculelor utilizate în tratamente topice

28

Hidrocortizon 0,5%, 1%, 2,5%

Hidrocortizon 1% și acid fusidic 2% (Fucidin H)

Moderat

Butirat de clobetazonă 0,05% (Eumovate)

Valerat de betametazonă 0,025% (Betnovate RD)

Fluocinolon acetonid 0,00625% (Synalar 1: 4)

Puternic

Valerat de betametazonă 0,1% (Betnovate)

Valerat de betametazonă 0,1% și cliochinol 3% (Betnovate-C)

Fluocinolon acetonid 0,025% (Synalar)

Butirat de hidrocortizon 0,1% (locoid)

Furoat de mometazonă 0,1% (Elocon)

Foarte puternic

• Propionat de clobetasol 0,05% (Dermovate)

se recomandă tratamentul. Este necesară prudență la utilizarea corticosteroizilor în psoriazis, deoarece psoriazisul de rebound, instabil sau pustular poate apărea la încetarea bruscă a utilizării. Cu toate acestea, corticosteroizii sunt de neprețuit pentru multe locuri, în special pentru flexuri. Corticosteroizii topici sunt adesea formulați în combinație cu antiseptice, antibiotice sau antifungice, iar utilizarea lor controlată poate fi adecvată, de exemplu în eczemele infectate sau psoriazisul îndoit. Injecțiile intralezionale cu corticosteroizi pot fi utilizate într-o varietate de indicații, inclusiv prurigo nodular, cicatrice cheloidă, chisturi de acnee și alopecia areata.

Ditranol și gudron de cărbune

Aceste tratamente sunt utilizate în principal pentru psoriazis; cresc diferențierea celulară și inhibă proliferarea. Deși adesea eficiente, sunt dezordonate și consumă mult timp. Versiuni modificate ale regimului lui Goeckerman (combinația de gudron de cărbune și UVB) sunt încă în uz. Se poate folosi terapia cu ditranol cu contact scurt folosind concentrații mai mari aplicate timp de 15-30 de minute. Ditranolul este foarte iritant și provoacă pete maronii ale pielii și decolorare violetă a părului deschis. În ultimii ani s-au făcut eforturi pentru a îmbunătăți toleranța la gudron

și preparate cu ditranol, dar cu eficacitate redusă. În general, utilizarea gudronului și a ditranolului s-a redus în ultimii ani.

Calcipotriol

Calcipotriolul este un agonist al vitaminei D și este utilizat în principal în psoriazis. Mărește diferențierea și reduce proliferarea și, prin urmare, scade scara și grosimea plăcii. Se aplică o dată până la două ori pe zi și, dacă se utilizează mai puțin de 100 g de unguent în fiecare săptămână, nu provoacă hipercalcemie. Conformitatea pacientului este îmbunătățită, deoarece calcipotriolul este inodor și nu patează. Iritația este principalul efect secundar, deși adesea temporar. Calcipotriolul este un element de bază al managementului de îngrijire primară a psoriazisului.

Inhibitori ai calcineurinei

Tacrolimusul local și, la copii, pimecrolimusul pot fi utilizate pentru a trata eczemele și o varietate de alte afecțiuni. Sunt inhibitori ai calcineurinei și provoacă imunosupresie cutanată locală. Ele au un rol important ca agenți care economisesc steroizi, de exemplu în eczeme. Arsurile și usturile inițiale pot limita utilizarea, dar sunt de obicei trecătoare. Expunerea la soare trebuie luată cu prudență și acești agenți nu trebuie utilizați în asociere cu fototerapie din cauza efectelor lor imunosupresoare.

Agenți antiinfecțioși

Înainte de utilizarea antibioticelor, trebuie luate în considerare antisepticele, deoarece acopera o gamă largă de organisme și ajută la reducerea riscului de rezistență la antibiotice. Antisepticele pot fi extrem de importante în tratamentul pacienților cu eczeme și sunt adesea folosite în formulări combinate: de exemplu, cu emolienți. Antibioticele pot fi folosite fie pentru proprietățile lor antiinfecțioase - de exemplu, acidul fusidic topic pentru impetigo, fie pentru proprietățile lor antiinflamatorii - cum ar fi eritromicina topică sau clindamicina pentru acneea vulgară inflamatorie ușoară, sau metronidazolul topic pentru rozacee.

Agenți anti-comedogeni

Peroxidul de benzoil este utilizat pe scară largă în acneea comedonală ușoară și are atât efecte anti-comedogenice, cât și antiseptice. Este un iritant, care poate contribui la răspunsul terapeutic, dar acest lucru poate fi minimizat prin ajustarea regimurilor de tratament. Acidul azelaic are atât acțiune antimicrobiană, cât și anti-comedogenă în acneea vulgară. Retinoizii topici, în special acidul all-trans retinoic și adapalena, sunt folosiți pe scară largă pentru acneea vulgară comedonală ușoară până la moderată. Din nou, iritaţia este un efect advers, dar ajustările dozei reduc acest lucru.

Alți agenți antiinfecțioși

Acestea pot fi utilizate local pentru boli virale ușoare, cum ar fi aciclovirul pentru profilaxia sau tratamentul infecției cu virusul herpes simplex (herpes labial). Imidazolii topici sunt folosiți pe scară largă pentru infecțiile fungice și cu drojdie superficiale, cum ar fi clotrimazolul pentru infecțiile cu candidoză și ketoconazolul pentru pitiriazisul versicolor sau foliculita seboreică. Terbinafina se aplică în mod obișnuit local pentru infecțiile dermatofite superficiale, cum ar fi tinea pedis. Scabia și infecțiile cu păduchi pot fi tratate cu permetrin sau malathion local.

Tratament topic pentru displazie și cancer de piele non-melanom

Tratamentul medical pentru cancerul de piele non-melanom și displazie este o zonă în curs de dezvoltare și facilitează tratamentul carcinogenezei de câmp. Antimetabolitul, 5-fluorouracil (p. 1271), este utilizat local, în principal pentru keratoza actinica. Boala subclinica poate fi tratată, evidențiind avantajele acestor abordări direcționate pe teren. Diclofenacul într-o bază de gel de acid hialuronic poate fi, de asemenea, utilizat local pentru keratoza actinica de grad scăzut; Motivul pentru utilizarea sa este supraexprimarea ciclooxigenazei (COX)-2 în keratoza actinica. Mebutat de ingenol este de asemenea utilizat acum pentru keratoza actinica.

Modificatori ai răspunsului imun

Imiquimod a fost introdus pentru tratamentul verucilor anogenitale, dar poate fi utilizat pentru keratoza actinica, boala Bowen, carcinomul bazocelular si lentigo maligna. Mecanismul său de acțiune este prin stimularea răspunsurilor imune endogene Th2 și eliberarea de citokine, inclusiv interferon-gamma. Poate provoca inflamații semnificative, necesitând ajustări ale dozei, dar poate trata boala subclinică.

Pansamente

Un înveliș pentru „rană" se numește pansament. Caseta 28.13 prezintă indicațiile pentru utilizarea lor. Ar trebui luate în considerare agentul activ, vehiculul și tipul de „rană". Leziunile umede trebuie tratate cu pansamente umede, de exemplu eczema acută cu permanganat de potasiu, emolienți și corticosteroizi topici sub împachetări umede. Un corticosteroid topic într-o formulă de cremă și un bandaj de pastă este utilizat pentru a

calma și răci pielea inflamată. Eczema cronică poate fi tratată cu un corticosteroid topic puternic într-o formulare de unguent și ocluzie cu bandaj de pastă pentru a ușura mâncărimea și zgârierea. Pansamentele pentru ulcere venoase ale picioarelor sunt descrise la pagina 1263.

• Protecție

Ameliorarea simptomatică a durerii sau mâncărimii

Menținerea aplicării directe a tratamentului topic

Posibilă îmbunătățire a timpului de vindecare

Reducerea exudatului

• Reducerea mirosului

Fototerapie și fotochimioterapia

după administrare orală, dar activat numai în pielea care este expusă la UVA. Alternativ, psoralenii pot fi aplicați într-o baie înainte de iradierea cu UVA („bath PUVA"). PUVA este un tratament mai complex decât UVB și are efecte adverse mai mari; în special, expunerea cumulativă la un număr mare de tratament PUVA crește riscul de cancer de piele, în special de carcinom cu celule scuamoase. Prin urmare, PUVA este, în general, utilizat pentru respondenții slabi la UVB sau în câteva boli pentru care este alegerea de primă linie pentru fototerapie, cum ar fi limfomul cutanat cu celule T în stadiu de placă.

UVA1 cu lungime de undă mai mare (340-400 nm) este, de asemenea, investigat pentru utilizare în mai multe afecțiuni, în special în bolile fibroase ale pielii, cum ar fi morfoea, deși nu este disponibil pe scară largă în prezent.

Terapii sistemice

Informații generale sunt furnizate aici, cu detalii specifice bolii oferite mai târziu.

Antibiotice

Antibioticele sunt utilizate în general pentru proprietățile lor antiinfecțioase, în special pentru infecțiile cutanate stafilococice și streptococice. În aceste indicații, trebuie selectat antibioticul corect, pe baza sensibilității bacteriene și a factorilor pacientului. Ca exemple, flucloxacilina orală poate fi indicată pentru eczema infectată, benzil penicilina intravenoasă și flucloxacilină pentru celulită și eritromicina pentru un pacient cu un carbuncul stafilococic care este alergic la penicilină. Trebuie alese dozele și cursurile terapeutice

optime. Mai multe antibiotice, cum ar fi tetraciclinele, eritromicina și trimetoprimul, pot fi utilizate pentru efectele lor antiinflamatorii în indicații precum acneea vulgară, pemfigoidul bulos și piodermia gangrenoasă. Oxitetraciclina este de obicei administrată pentru acnee, dar trebuie luată pe stomacul gol, într-o doză de până la 1,5 g pe zi. Are un profil de siguranță bun, chiar și în cazul utilizării pe termen lung. Lymeciclina este o alternativă și se administrează o dată pe zi, cu sau fără alimente, îmbunătățind astfel complianța. Doxiciclina este o altă opțiune, dar de obicei provoacă fotosensibilitate. Minociclina poate fi administrată, dar cu precauție, deoarece poate provoca hiperpigmentare, hepatită autoimună și lupus indus de medicamente și este necesară monitorizarea.

Tratamente hormonale

La femeile cu acnee, contraceptivele orale care conțin estrogeni pot fi un adjuvant util, deoarece sunt asociate cu o mică reducere a producției de sebum. Contraceptivele combinate cu estrogeni și antiandrogeni (cum ar fi acetatul de ciproteronă) pot fi, de asemenea, eficiente, în special la femeile cu acnee și hirsutism, așa cum se observă în sindromul ovarului polichistic (p. 764).

Antifungice

Azolii (ketoconazol, miconazol), triazolii (itraconazol, fluconazol) și trialilaminele (terbinafină) sunt utilizați cel mai pe scară largă în bolile fungice ale pielii. Utilizarea topică sau sistemică se bazează pe prezentarea clinică. De exemplu, infecția cu dermatofite a unghiilor necesită terbinafină orală prelungită, în timp ce un plasture izolat de tinea corporis va răspunde rapid la tratamentul topic.

Terapeutică

Antivirale

Antiviralele sistemice sunt indicate pentru boli virale semnificative ale pielii. De exemplu, aciclovirul sistemic este administrat pentru eczema herpetică (vezi Fig. 13.13C, p. 326).

Antihistaminice

O serie de antagoniști H1 și H2 sunt utilizați în dermatologie. Pentru bolile în care histamina din piele este relevantă (cum ar fi urticaria), trebuie administrate antihistaminice non-sedative: de exemplu, fexofenadină sau cetirizină. Pentru afecțiunile pruriginoase, cum ar fi eczema, efectul sedativ al antihistaminicelor precum hidroxizina este important. Antagoniștii receptorilor de leucotriene, cum ar fi montelukastul, pot fi adăugați la regimurile antihistaminice.

Retinoizi

Retinoizii orali sunt utilizați pe scară largă într-o serie de afecțiuni, inclusiv acnee, psoriazis și alte tulburări de keratinizare. Ele au mai multe funcții, inclusiv promovarea diferențierii, reducerea hiperkeratozei, producția de sebum și Propionibacterium acnes și efecte

antiinflamatorii. Izotretinoina (acidul 13-cis-retinoic) se administrează în mod obișnuit pentru acneea moderată sau severă, în doză de 0,5-1 mg/kg timp de 4 luni. Isotretinoina continuă în doză mică poate fi utilizată și pentru perioade mai lungi. Acitretinul poate fi eficient în psoriazis și alte tulburări de keratinizare, cum ar fi ihtioza, la fel ca alitretinoina (acid 9-cisretinoic) în eczemele mâinilor și piciorului și bexarotenul în limfomul cutanat cu celule T.

Efectele secundare ale retinoidelor includ uscarea pielii și a membranelor mucoase, anomalii ale funcției hepatice sau hepatită și creșterea trigliceridelor serice (nivelurile trebuie verificate înainte și în timpul terapiei). Depresia și sinuciderea au fost raportate în asociere cu izotretinoina, deși nu a fost stabilit un rol cauzal. Cu toate acestea, ar trebui efectuat un screening pre-drog pentru simptomele depresive. Alitretinoina și bexarotenul pot provoca hipotiroidism. Retinoizii sistemici sunt teratogene; femeile trebuie să aibă un test de sarcină negativ înainte, în timpul și după terapie. Sarcina trebuie evitată timp de 2 luni după izotretinoină, dar timp de 2 ani după acitretin, din cauza diferențelor de dispoziție a medicamentului.

Medicamente imunosupresoare și imunomodulatoare

Corticosteroizi sistemici

Corticosteroizii, în special prednisolonul, sunt utilizați pe scară largă în bolile inflamatorii și imunologice ale pielii, cum ar fi eczemele, bolile imunobuloase și tulburările țesutului conjunctiv. Apar efectele secundare obișnuite ale steroizilor (pag. 776 și 1102) și adesea sunt adăugate alte imunosupresoare ca agenți care economisesc steroizi (vezi mai jos).

Metotrexat

Metotrexatul poate fi foarte eficient pentru psoriazis, eczeme și câteva alte boli ale pielii. În dermatologie, se utilizează o dată pe săptămână. Este un imunosupresor (p. 1102), care este important din punct de vedere terapeutic dar crește și susceptibilitatea la infecție. Determină mielosupresie și are interacțiuni adverse cu alte medicamente utilizate în mod obișnuit, cum ar fi AINS. Metotrexatul este hepatotoxic și utilizarea pe termen lung poate fi asociată cu fibroză/ciroză hepatică; este necesară monitorizarea regulată a testelor funcției hepatice și o hemogramă completă.

Hidroxicarbamidă

Acesta este un imunosupresor alternativ la metotrexat, deși pare a fi mai puțin eficient pentru psoriazis și riscul de mielosupresie este mai mare.

Ciclosporină

Ciclosporina (p. 1102) este un imunosupresor cu debut rapid de acțiune și este eficientă în inducerea clearance-ului psoriazisului și eczemei. Sunt necesare prudență și monitorizare, deoarece, pe lângă imunosupresie, hipertensiunea și nefrotoxicitatea sunt efecte adverse importante. În plus, ciclosporina trebuie utilizată numai cu prudență după fototerapie, în

special PUVA, din cauza riscului crescut de cancer de piele. Utilizarea cronică a ciclosporinei nu este recomandată.

Azatioprina

Acesta este un anti-metabolit care este transformat în 6-mercaptopurină; inhibă sinteza ADN și ARN. Azatioprina este mutagenă și detoxificată prin intermediul enzimei tiopurin metil transferază (TPMT), măsurată acum în mod obișnuit înainte de începerea tratamentului pentru a permite un tratament individualizat și mai sigur. Efectele secundare includ mielosupresia și tulburările gastro-intestinale.

Micofenolat de mofetil

Acest imunosupresor poate fi eficient în boli precum psoriazisul, dar este necesară prudență, deoarece poate apărea mielosupresia.

Dapsone

Dapsona este un imunomodulator și poate fi utilizat în boli în care sunt implicate neutrofile, cum ar fi dermatita herpetiformă (p. 1294). Pot să apară hemoliză, metaemoglobinemie și hipersensibilitate și este necesară monitorizarea (pag. 158 și 350).

Antimalaricele

Antimalaricele, cum ar fi hidroxiclorochina, au multiple acțiuni antiinflamatorii, dar sunt deosebit de utile în lupusul cutanat (pag. 1102 și 1112).

Fumarate

Componenta activă a terapiei cu ester al acidului fumaric este fumaratul de dimetil, iar eficacitatea în psoriazis a fost confirmată. Reacțiile adverse frecvente sunt înroșirea feței și diareea. Limfopenia este de așteptat la doze eficiente.

Terapii biologice

O varietate tot mai mare de anticorpi monoclonali, proteine de fuziune și citokine s-a dovedit a fi eficienți pentru psoriazis, iar acești agenți sunt uneori utilizați în alte boli de piele recalcitrante. Terapiile anti-factor de necroză tumorală-alfa (TNF-a) au cel mai lung istoric (p. 1102). Acestea includ etanercept (o proteină de fuziune a receptorului TNF-a recombinant uman) și infliximab și adalimumab (ambele anticorpi monoclonali anti-TNF-a). Efectele secundare potențiale includ reactivarea tuberculozei latente și dezvoltarea altor infecții oportuniste. Riscurile pe termen lung ale pielii și ale altor tipuri de cancer nu sunt încă bine cuantificate. Alte terapii biologice (adesea prescurtate la „biologice”) includ tratamente care vizează celulele B, cum ar fi rituximab, care poate fi utilizat în pemfigusul vulgar, lupusul eritematos, dermatomiozita și alte boli bazate pe imunitate (p. 1102) și omalizumab (un monoclonal IgE). Deși este introdus pentru a trata astmul alergic, acesta din urmă se poate dovedi util și în boli non-alergice, cum ar fi urticaria cronică (pag. 91 și

671). Imunoglobulina intravenoasă, acumulată din plasma donatorului, este adesea utilizată în bolile complexe imune, cum ar fi dermatomiozita (p. 81).

Chirurgie dermatologica

Alegerea procedurii este critică; de exemplu, papiloamele bazocelulare trebuie tratate prin crioterapie sau chiuretaj, iar melanoamele excizate pe scară largă. Majoritatea procedurilor chirurgicale dermatologice se efectuează sub anestezie locală. Cunoașterea anatomiei locale este esențială, în special a locațiilor vaselor și nervilor. În anumite locuri, blocurile nervoase cutanate locale sunt utile (de exemplu, degetele, talpa piciorului și nasul). Unele locații sunt asociate cu riscuri speciale, cum ar fi cicatricile cheloidale pe trunchiul superior al pacienților tineri, cicatricile inestetice peste scapule și vindecarea slabă și riscul de ulcerație în urma procedurilor de pe picioarele inferioare.

Biopsie prin excizie

Leziunea este îndepărtată și trimisă pentru histologie. Cea mai frecventă indicație este suspiciunea de malignitate. Leziunea și linia de excizie trebuie marcate. Carcinomul bazocelular (BCC) este de obicei excizat cu o margine de 4 mm, în timp ce excizia inițială a leziunilor pigmentate suspecte este de obicei cu o margine de 2 mm, cu excizia ulterioară aranjată dacă melanomul este confirmat (p. 1273). Este important să se efectueze excizia până în planul anatomic corespunzător. În funcție de locul corpului, o serie de proceduri pot minimiza defectul rezultat. Vindecarea prin intenție secundară poate obține și rezultate cosmetice bune.

Chirurgia micrografică a lui Mohs

Chirurgia micrografică a lui Mohs este folosită pentru a asigura margini adecvate de excizie a tumorii, păstrând în același timp țesutul neafectat. Este cel mai frecvent utilizat pentru BCC. Metoda implică procesarea pentru a permite examinarea tuturor marginilor și se face în etape (de obicei în aceeași zi) până când toată tumora este îndepărtată. Procedura necesită timp (deci poate fi dificilă pentru pacienții vârstnici, fragili) și necesită abilități speciale chirurgicale și patologice. Ar trebui luată în considerare pentru BCC recurent și morfoeic și prost definit și în locurile în care conservarea țesuturilor este deosebit de importantă, cum ar fi pielea pleoapelor.

Chiuretaj

Chiuretajul presupune folosirea unui instrument mic, în formă de lingură (chiuretă), nu doar ca tratament definitiv, ci și pentru obținerea histologiei. Aceasta din urmă poate fi totuși compromisă, deoarece arhitectura țesuturilor nu este bine conservată și poate fi dificil să se facă distincția între displazie și malignitatea invazivă. Chiuretajul poate fi eficient pentru papiloamele bazocelulare, keratozele actinice, carcinomul intra-epidermic și BCC superficial.

Alte terapii fizice

Crioterapia

Crioterapia este un tratament distructiv care folosește azot lichid. Procesul de înghețare și dezghețare provoacă celule

distrugerea peretelui și membranei și moartea celulelor. Azotul lichid poate fi aplicat fie cu un vată, fie, mai eficient, cu un pistol de pulverizare. O mare varietate de afecțiuni pot fi tratate, dar este esențial ca diagnosticul corect să fie pus mai întâi, dacă este necesar prin biopsie diagnostică. Crioterapia nu trebuie utilizată pentru a trata nevi melanocitari. Leziunile benigne, cum ar fi verucile virale și papiloamele bazocelulare, răspund bine, iar crioterapia poate fi, de asemenea, eficientă pentru keratozele actinice, boala Bowen sau cancerul de piele superficial non-melanomic. Indicațiile maligne necesită un tratament mai viguros, de obicei cu două cicluri de îngheț-dezgheț, iar acest lucru se efectuează în mod normal în îngrijirea secundară. Pot apărea inflamații considerabile, vezicule și modificări pigmentare, în special hipopigmentare.

Terapia cu laser

Terapia cu laser presupune tratamentul cu lumină monocromatică. Componentele pielii, cum ar fi hemoglobina și melanina, absorb lungimi de undă specifice ale radiației electromagnetice și, prin urmare, aceste lungimi de undă pot fi utilizate pentru a distruge aceste ținte în mod selectiv și pentru a trata anumite afecțiuni ale pielii. Laserele care vizează hemoglobina sunt folosite pentru anomalii vasculare, cum ar fi petele de păianjen, telangiectazie și vin de porto, iar laserele care vizează melanina pot trata tulburările pigmentare benigne sau pigmentul din tatuaje sau din depunerea de droguri (de exemplu, minociclină); acesta din urma poate fi folosit si pentru epilare daca parul este pigmentat. Livrarea luminii în impulsuri scurte limitează deteriorarea locului tratat.

Laserul cu dioxid de carbon emite lumină infraroșie care este absorbită de apă în țesuturi și, prin urmare, poate fi folosită în scopuri distructive. Adâncimea efectului poate fi controlată, astfel încât laserul cu dioxid de carbon este utilizat pe scară largă pentru refacerea suprafeței în fotoîntinerire sau cicatricile acneei. Morbiditatea semnificativă este asociată cu acest laser distructiv și este necesară anestezie generală.

Terapia fotodinamică

Terapia fotodinamică (PDT) este utilizată pe scară largă în dermatologie, predominant pentru keratozele actinice, boala Bowen și CBC superficial. PDT topică „porfirină" este cel mai frecvent tip; implică aplicarea unui pro-medicament porfirinic pe leziune, care este preluat și transformat de ciclul hemului celular într-un fotosensibilizant, protoporfirina IX. Aceasta este apoi activată fotochimic de lumină vizibilă (de obicei roșie) în prezența oxigenului, ceea ce determină producerea de specii reactive de oxigen, inflamarea și distrugerea țesutului tratat. Fotosensibilizatorul este absorbit relativ selectiv de pielea bolnavă, astfel încât inflamația și efectele adverse în pielea normală sunt minimizate. PDT

este la fel de eficient pentru cancerul de piele superficial non-melanom și displazie ca și alte tratamente, cum ar fi crioterapia și 5-fluorouracil, dar poate fi preferată pentru locurile de vindecare slabă, cum ar fi piciorul inferior, sau unde rezultatul cosmetic este important, datorită selectivității tratamentului. Durerea în timpul iradierii apare în timpul PDT, deși ajustările regimului de iradiere pot reduce disconfortul.

Radioterapia și terapia cu raze grenz (Bucky).

Radioterapia poate fi utilizată pentru mai multe afecțiuni ale pielii, inclusiv cancerul de piele non-melanom sau lentigo maligna care nu este potrivit pentru tratamentul chirurgical, dar utilizarea sa în dermatologie a scăzut. Cicatricile și poikilodermia pot apărea la locurile tratate, deși acestea sunt minimizate dacă se aleg regimuri fracționate. Radioterapia superficială este acum rar folosită pentru a trata dermatozele benigne. Radiațiile ionizante și mai superficiale (razele grenz sau Bucky) pot fi utile pentru dermatozele localizate care au efecte severe asupra calității vieții, dacă tratamentele convenționale au fost inadecvate; de exemplu, poate evita expunerea la riscurile terapiei sistemice pentru un pacient cu psoriazis al scalpului sever și care nu răspunde până acum.

TUMORI CU PIELE

Patogenia malignității pielii

Cancerul de piele este cea mai frecventă afecțiune malignă la populațiile cu piele deschisă. Este clasificat ca cancer de piele non-melanomic (NMSC) și melanom. NMSC este subdivizat în continuare în carcinom bazocelular (BCC), cel mai frecvent cancer de piele și carcinom cu celule scuamoase (SCC). Acesta din urmă are stări precursoare neinvazive de carcinom intra-epitelial (boala Bowen; BD) și displazie (keratoză actinică; AK). Melanomul este mult mai puțin frecvent decât NMSC, dar din cauza riscului metastatic este cauza majorității deceselor prin cancer de piele.

UVR este un cancerigen complet și este principalul factor de risc de mediu pentru cancerul de piele, care este mult mai frecvent în țările cu expunere ridicată la soare ambiental, precum Australia. Riscul de cancer de piele crește, de asemenea, dacă o persoană migrează într-o astfel de țară la o vârstă fragedă, în special la mai puțin de 10 ani. Dovezile epidemiologice susțin o legătură strânsă între expunerea cronică la UVR și riscul de SCC și AK și o legătură modestă între expunerea la soare și riscul de BCC. Melanomul apare de obicei pe locurile care sunt expuse intermitent la UVR, iar episoadele de arsuri solare au fost implicate ca un factor de risc pentru melanom. Expunerea șezlongului este, de asemenea, un risc atât pentru melanom, cât și pentru NMSC (caseta 28.14). Prin urmare, strategiile de reducere a expunerii la soare sunt importante pentru prevenirea cancerului de piele (Caseta 28.15).

Pot exista, de asemenea, predispoziții genetice identificabile pentru cancerul de piele, cum ar fi în xeroderma pigmentosum, o afecțiune autozomal recesivă cauzată de un defect moștenit în repararea exciziei ADN (pag. 267 și 67) sau sindromul nevului bazocelular (Gorlin), o tulburare autozomal dominantă în care genul supresor tumoral PTCH este

defectuos (PTCH9). 267). Supravegherea imună cutanată este, de asemenea, critică, iar beneficiarii de transplant de organe imunodeprimați au un risc mult crescut de cancer de piele, în special de SCC. Interesant este că pacienții care au primit un număr mare de

EBM 28.14 Sezlonguri si cancer de piele

„Meta-analize recente au confirmat că există o asociere între utilizarea șezlongurilor și cancerul de piele melanom și non-melanom, în special atunci când expunerea începe la începutul vieții".

Boniol M, și colab. Br Med J 2012; 345:14.

Wehner MR, și colab. Br Med J 2012; 345:15.

EBM 28.15 Creme de protecție solară și cancer de piele

„Utilizarea cremei solare atenuează dezvoltarea noilor naevi pe locurile expuse intermitent la soare la școlari cu piele albă (în special pistruiați) care trăiesc în zone cu expunere ridicată la soare ambiental. Există dovezi bune că utilizarea regulată de protecție solară la adulți reduce dezvoltarea keratozei actinice și a carcinomului cu celule scuamoase. Există, de asemenea, dovezi care susțin un rol preventiv pentru utilizarea obișnuită de protecție solară în melanom și, într-o măsură mai mică, carcinomul bazocelular.

Green AC și colab. J Clin Oncol 2011; 29:257-263.

Ulrich C, și colab. Br J Dermatol 2009; 161 (suppl. 3):78-84.

Tratamentele PUVA (mai mult de 150), care sunt imunosupresoare, prezintă, de asemenea, un risc crescut de cancer de piele, în special de SCC. În ciuda faptului că UVB este un cancerigen complet, nu există dovezi că fototerapia UVB crește semnificativ riscul de cancer de piele, deși este necesară o vigilență continuă. Radiațiile ionizante, în special radioterapia, radiațiile termice și agenții cancerigeni chimici, cum ar fi arsenul sau gudronul de cărbune, pot crește riscul NMSC, în special SCC. Un rol pentru papilomavirusurile umane oncogene în dezvoltarea NMSC este, de asemenea, implicat, în special la pacienții imunodeprimați cu NMSC; ADN-ul viral este detectat în mai mult de 80% din acest grup. Inflamația cronică este, de asemenea, un factor de risc pentru SCC, care poate apărea în ulcerele cronice ale pielii, în inflamația pielii, ca în lupus, sau la pacienții cu boala genetică a pielii cicatrici, epidermoliza buloasă distrofică (vezi Caseta 28.32, p. 1292), la care până la 50% dintre pacienți dezvoltă SCC.

Tumori maligne

Carcinom bazocelular

Incidența NMSC a crescut dramatic în ultimii 30 de ani, iar carcinomul bazocelular (BCC) reprezintă mai mult de 70% din cazuri. În Europa, raportul dintre BCC și SCC este de 4-5: 1

la pacienții imunocompetenți. BCC este o tumoare malignă care metastazează rar; se crede că derivă din celule epidermice pluripotente imature și este compus din celule cu asemănări cu epiderma stratului bazal și anexele. Leziunile apar de obicei în locurile de expunere moderată la soare, în special pe față, și au o creștere lentă. Incidența crește odată cu vârsta, iar bărbații sunt mai frecvent afectați. Leziunile se pot ulcera și invada local; de unde termenul „ulcer de rozătoare". Au fost identificate mutații în gena supresoare a tumorii PTCH și o cale aberantă de semnalizare a ariciului este implicată în patogeneză.

Caracteristici clinice

BCC precoce se prezintă de obicei sub formă de papule sau noduli palide, translucide, cu vase telangiectatice superficiale supraiacente (BCC nodular). Dacă nu sunt tratate, acestea vor crește în dimensiune și se vor ulcera, pentru a forma un crater cu marginea rulată, sidefată și vase ectatice (Fig. 28.9). Poate exista o pigmentare sau o componentă chistică. Un tip multifocal superficial poate apărea, adesea pe trunchi, și poate fi mare (până la 10 cm în diametru); pot exista leziuni multiple. BCC superficial se prezintă de obicei ca o placă roșie/maronie sau pete cu o margine ridicată, ca un fir, care este adesea cel mai bine văzut prin întinderea pielii; asta ajută

Fig. 28.9 Carcinom bazocelular. A] Un BCC nodular care arată natura translucidă a tumorii și vasele arborizante anormale.

B] Un BCC ulcerat care arată marginea rulată ridicată.

pentru a o deosebi de boala Bowen. Mai rar, un CBC morfoeic, infiltrativ, se prezintă ca o placă sclerotică galbenă/cenușie, care se extinde lent, nedefinită.

management

Managementul presupune diagnosticarea precoce și stabilirea unei abordări corecte de tratament, luând în considerare factorii pacientului și leziunii (Caseta 28.16). Chirurgia este adesea tratamentul de elecție, deși, din ce în ce mai mult, locul terapiilor nechirurgicale este recunoscut pentru CBC cu risc scăzut la pacienții la care intervenția chirurgicală nu este adecvată. De exemplu, un BCC nodular precoce la un pacient în formă este cel mai bine excizat chirurgical, în timp ce BCC mari, multiple, superficiale de pe trunchiul unui pacient vârstnic fragil cu comorbidități pot fi cel mai bine tratate printr-o abordare non-chirurgicală, cum ar fi PDT sau imunomodulatorul.

Carcinom bazocelular

Excizia are ca rezultat cele mai scăzute rate de recurență

Chirurgia micrografică a lui Mohs este eficientă pentru CBC cu risc ridicat

Tratamentele medicale sunt adesea adecvate pentru tumorile superficiale cu risc scăzut la pacienții cu comorbidități

Crioterapia și 5-fluorouracilul local pot fi utilizate pentru CBC superficial

Terapia fotodinamică topică și imiquimodul topic sunt ambele eficiente în BCC superficial

BCC la pacienții cu sindrom Gorlin nu trebuie tratat cu radioterapie

Inhibitorii căii ariciului sunt investigați pentru BCC inoperabil avansat

Carcinom cu celule scuamoase (și precursorii keratozei actinice și a bolii Bowen)

Excizia este tratamentul de elecție pentru SCC invaziv

Cele mai multe recidive sau metastaze apar în decurs de 5 ani

Managementul medical nu este de obicei luat în considerare pentru SCC invaziv

Au existat multe progrese în managementul medical al carcinogenezei cu schimbări de câmp, keratozelor actinice și bolii Bowen, de exemplu terapia fotodinamică, imiquimod și alți imunomodulatori, noi formulări de 5-fluorouracil, diclofenac în gel de acid hialuronic și mebutat de ingenol

imiquimod (p. 426). Crioterapia poate fi eficientă pentru BCC, dar poate provoca vezicule și cicatrici, deci este cea mai potrivită pentru leziunile mici, superficiale, la locurile cu risc scăzut. Chiuretajul și cauterizarea pot fi, de asemenea, eficiente pentru leziuni selectate. Managementul BCC morfoeic infiltrativ și/sau leziunile la locurile dificile, cum ar fi în jurul ochiului, poate necesita o excizie chirurgicală mai complexă cu controlul marginii (Mohs). Dacă tumora primară nu este complet excizată, se poate recomanda reexcizia sau urmărirea, deoarece nu toate tumorile care sunt excizate incomplet reapar. Cu toate acestea, acest lucru nu este recomandat pentru tumorile aflate în locuri cu risc ridicat sau cu CBC morfoeic infiltrativ, unde este recomandată excizia completă. Radioterapia este utilizată mai rar din cauza riscului de apariție a cicatricilor, dar poate fi neprețuită pentru leziunile mari la pacienții fragili. Trebuie realizată eliminarea a peste 90% dintre tumori. Abordările non-chirurgicale sunt asociate cu rate mai mari de recurență decât intervenția chirurgicală (adesea până la 25% în 5 ani), dar pot fi cele mai potrivite în anumite circumstanțe.

Carcinom cu celule scuamoase

Carcinomul cu celule scuamoase (SCC) este o afecțiune malignă care apare din cheratinocitele epidermice și este al doilea cel mai frecvent cancer de piele, care apare mai frecvent la bărbații în vârstă și la fumători.

Caracteristici clinice

SCC apare de obicei pe locurile expuse cronic la soare, cum ar fi scalpul chel, vârful urechilor, fața și dosul mâinilor. Prezentarea clinică poate fi diversă, variind de la dezvoltarea rapidă a unui nodul keratotic dureros într-o zonă preexistentă a displaziei (Fig. 28.10) până la prezentarea de novo a unui nodul sau a unei plăci eritematoase, infiltrate, deseori nerucioase, care se poate ulcera. Aspectul clinic depinde de gradul histologic; tumorile bine diferențiate se prezintă mai des ca noduli keratotici definiți (vezi Fig. 28.10), în timp ce tumorile slab diferențiate tind să fie prost definite și infiltrative și pot ulcera. SCC are potențial metastatic; unele tumori, cum ar fi cele de pe buze și urechi și la pacienții cu imunosupresie, se comportă mai agresiv și sunt mai predispuse să metastazeze la ganglionii limfatici drenați.

management

Diagnosticul precoce este important și excizia chirurgicală completă este tratamentul obișnuit de elecție. Alte opțiuni includ chiuretaj și cauterizare pentru leziuni mici, cu risc scăzut și radioterapie dacă intervenția chirurgicală nu este fezabilă (vezi Caseta 28.16). Excizia cu o marjă de 3-4 mm are o rată de vindecare de aproximativ 90-95% pentru majoritatea SCC. SCC cu risc ridicat, cum ar fi cele cu histologie slab diferențiată sau în locuri cu risc ridicat, și boala metastatică necesită management prin intermediul unei echipe multidisciplinare. La pacienții care prezintă un risc ridicat pentru continuarea SCC, retinoizii sistemici pot avea un rol în reducerea ratei de dezvoltare a SCC, dar apariția rapidă a tumorilor are loc la încetarea tratamentului.

Keratoza actinica

Keratozele actinice (AK) sunt leziuni eritematoase hiperkeratotice care apar pe locurile expuse cronic la soare. Histologia evidențiază displazie, deși diagnosticul de AK tipică se face de obicei din motive clinice (Fig. 28.11). Sunt foarte frecvente la persoanele cu pielea deschisă care au avut o expunere semnificativă la soare, sunt adesea multiple și cresc cu vârsta. Prevalența este mult mai mare în Australia decât în Marea Britanie și unele sondaje au arătat o prevalență de peste 50% la cei peste 40 de ani. Rata de progresie la SCC este mai mică de 0,1% și rezoluția spontană este posibilă. Cu toate acestea, SCC poate apărea și de novo și fără progresie din AK. Creșterea dimensiunii, ulcerația, sângerarea, durerea sau sensibilitatea pot indica transformarea în SCC.

management

Pentru AK sunt disponibile o serie de opțiuni de tratament (vezi Caseta 28.16). Emolienții și fotoprotecția, inclusiv cremele de protecție solară cu factori mari, pot fi suficiente pentru boli ușoare. Un număr unic sau mic de leziuni de AK pot fi tratate eficient cu crioterapie.

Leziunile multiple necesită terapie direcționată pe teren, cum ar fi 5-fluorouracil, imiquimod, diclofenac în acid hialuronic, PDT sau mebutat de ingenol. Leziunile hiperkeratotice pot necesita chiuretaj și cauterizare.

Carcinom intra-epidermic (boala Bowen)

Caracteristici clinice

Boala Bowen (BD) se prezintă de obicei ca o placă solzoasă, eritematoasă, care se extinde lent pe picioarele inferioare la femeile în vârstă cu pielea deschisă, dar poate apărea în alte locuri (Fig. 28.12). Poate fi confundat cu eczema sau psoriazisul, dar este de obicei asimptomatică și nu răspunde la steroizii topici. De asemenea, poate fi greu de distins de CBC superficial. Biopsia diagnostică arată carcinom intraepidermic, dar nicio invazie prin membrana bazală. Transformarea în SCC are loc în 3% sau mai puțin.

Fig. 28.12 Carcinom intra-epidermic (boala Bowen). Partea inferioară a piciorului este un loc comun și leziunile sunt adesea tratate fără intervenții chirurgicale.

management

Biopsia incizională este de obicei efectuată pentru a confirma diagnosticul, deși histologia poate fi obținută prin chiuretaj. Acesta din urmă servește și la tratarea leziunii, dar nu permite să se facă distincția de SCC, din cauza pierderii arhitecturii și orientării țesuturilor. Terapiile non-chirurgicale sunt de obicei preferate (vezi Caseta 28.16), în special la nivelul picioarelor inferioare, deoarece sunt asociate cu o vindecare îmbunătățită și un risc redus de ulcerație la acest loc.

Keratoacantom

Deși benignă, această tumoare scuamoasă este adesea dificil de distins de SCC și este astfel inclusă în această secțiune. Are o prezentare clinică izbitoare de creștere rapidă de-a lungul săptămânilor până la luni și rezoluție spontană ulterioară. Se crede că este asociată cu expunerea cronică la soare și apare cel mai frecvent pe fața centrală. Aspectul clasic este al unui nodul izolat în formă de cupolă, adesea de 5 cm sau mai mult în diametru, cu un dop central de cheratina (Fig. 28.13). Din punct de vedere clinic și histologic, leziunea seamănă adesea cu SCC (vezi Fig. 28.10A); majoritatea sunt tratate chirurgical, fie prin chiuretaj si cauterizare sau excizie, pentru a exclude SCC si pentru a evita cicatricea inestetica dupa rezolvarea spontana.

Limfoame cutanate

Cea mai comună formă de limfom cutanat cu celule T este micoza fungoide (MF). Acest lucru poate persista ani de zile în stadiile de plasture și plăci, asemănând adesea cu eczema sau psoriazisul. Doar uneori progresează

Fig. 28.13 Keratoacantom.

la noduli și în final o etapă sistemică. Limfoamele cu celule B, pe de altă parte, se prezintă de obicei sub formă de noduli sau tumori asemănătoare plăcilor. Diagnosticul limfomului cutanat cu celule T necesită un indice ridicat de suspiciune, în special la pacienții despre care se crede că au forme neobișnuite recalcitrante de eczemă sau psoriazis.

Tratamentul este simptomatic și nu există dovezi că modifică prognosticul. În stadiile incipiente ale limfomului cutanat cu celule T pot fi indicați corticosteroizi sistemici sau locali; alternativ, pot fi utilizate PUVA (pentru stadiul de placă MF) sau fototerapie UVB în bandă îngustă (pentru stadiul de plasture MF). Odată ce leziunile au depășit stadiul plăcii, pot fi necesare radioterapia localizată, radiații cu fascicul de electroni sau regimuri sistemice anti-limfom. Managementul necesită adesea colaborarea dintre dermatologi, patologi și hematologi oncologi.

Melanomul

Melanomul este o tumoare malignă a melanocitelor epidermice și are potențial metastatic. A existat o creștere constantă a incidenței melanomului la populațiile cu pielea deschisă în ultimele decenii, cu cele mai mari cifre în Australasia. Prevenția primară și depistarea precoce sunt esențiale, deoarece, în ciuda progreselor, terapia pentru boala avansată și metastatică este nesatisfăcătoare. Majoritatea melanoamelor sunt sporadice, iar factorii de risc sunt genetici și de mediu: piele deschisă, pistrui, păr roșu, numărul de nevi și expunerea la soare. Astfel, pacienții cu neevi atipici multipli (sindromul nevului displazic) și subiecții cu piele deschisă, adesea cu alele variante în gena melanocortin-1, prezintă un risc crescut de melanom. Tipul de expunere la soare este în discuție, dar sunt implicate expunerea intermitentă, arsurile solare și utilizarea șezlongurilor. Orice istoric familial de melanom crește riscul individual, dar un istoric familial puternic este rar. În cazurile familiale, poate apărea o moștenire autosomal dominantă cu penetranță incompletă. Sunt implicate mutații ale genelor care codifică gena supresoare de tumoră p16 (CDKN2A) sau locul său de legare și, la acești pacienți, riscul de melanom pe viață crește la mai mult de 50%. S-au identificat progrese în tehnologia moleculară

Caracteristici clinice

Melanomul poate apărea la orice vârstă și loc și la orice sex, dar afectează de obicei piciorul la femei și spatele la bărbați. Este rar înainte de pubertate. Clasificarea melanomului malign

invaziv este prezentată în Caseta 28.17. Leziunile precoce pot fi in situ și pre-invazive înainte de a deveni un SSM invaziv.

Orice modificare a neevilor sau dezvoltarea de noi leziuni trebuie evaluată pentru a exclude malignitatea și, pentru aceasta, dermatoscopul este de nepreţuit (vezi Fig. 28.2, p. 1256). Tehnicile imagistice non-invazive în timp real sunt investigate ca instrumente pentru a ajuta la diagnosticare, dar sunt în mare parte experimentale. Dacă aveţi dubii, se recomandă excizia.

Melanomul cu răspândire superficială

Melanomul cu răspândire superficială (SSM) este cel mai frecvent tip la caucazieni. Se prezinta de obicei ca o leziune maculara, pigmentata, care se extinde lent, cu neregularitate tot mai mare in forma si pigment; această fază de creștere superficială, radială, poate dura aproximativ 2 ani. Ulterior, leziunea devine palpabilă și acest lucru indică dezvoltarea bolii invazive în faza de creștere verticală în derm; aceasta are acum potenţialul de a invada limfaticele și vasele și de a deveni metastatic (Fig. 28.14). Aproximativ 50% dintre melanoame apar dintr-un nev preexistent.

Melanomul nodular

Melanomul nodular este cel mai frecvent în deceniile a cincea și a șasea, în special la bărbaţi și pe trunchi (vezi Fig. 28.14). Acest lucru poate explica în parte ratele crescute ale mortalităţii cauzate de melanom la bărbaţi, așa cum sunt acestea

Melanom fără potenţial metastatic (neinvaziv)

Melanomul cu potenţial invaziv

Răspândire superficială • Melanomul lentiginos acral

melanom • Melanomul subungual

Melanomul nodular • Melanotumuri lentigo maligna cu risc metastatic mai mare. Ele se prezintă adesea ca un nodul cu creștere rapidă care poate sângera și ulcera. Melanoamele nodulare pot fi puternic pigmentate sau relativ amelanotice și eritematoase și pot fi confundate cu leziuni vasculare benigne. Cu toate acestea, sub dermatoscop poate fi observată o margine de pigmentare. Leziunile se pot dezvolta de novo sau dintr-un nev sau SSM preexistent.

Melanomul lentigo malign

Acesta este biologic distinct și rezultă dintr-o fază preinvazivă prelungită, lentigo maligna. Apare ca o leziune maculară pigmentată, cu expansiune foarte lent, de obicei pe locurile

foto-expuse ale capului și gâtului la pacienții vârstnici; histologia arată doar modificări in situ. Această fază poate dura câțiva ani înainte ca un nodul de melanom invaziv să se dezvolte într-o proporție de cazuri (melanom lentigo maligna).

Melanomul lentiginos acral sau palmoplantar

Acest lucru reprezintă doar aproximativ 10% din melanom la rasele cu piele deschisă, dar este mai frecvent la persoanele cu piele întunecată, reprezentând 50% din cazuri și indicând faptul că expunerea la UVR ar putea să nu fie implicată în riscul de melanom acral.

Melanomul subungual

Această formă de melanom este rară. Se poate prezenta ca o dâră de pigmentare nedureroasă, în expansiune proximală, care provine din matricea unghiei, și progresează spre distrofia unghiei și implicarea pliului unghial adiacent (semnul Hutchinson).

management

Excizia inițială a unei leziuni suspecte trebuie efectuată cu o marjă de 2 mm, acolo unde este posibil. Excizia chirurgicală este de obicei necesară, deși radioterapia sau imiquimodul pot fi utilizate pentru lentigo maligna, dacă intervenția chirurgicală nu este fezabilă. Grosimea Breslow a tumorii (adică adâncimea maximă de la stratul de celule granulare la cele mai adânci celule tumorale) este critică pentru management și prognostic. Stadializarea clinică a extinderii melanomului este esențială, pentru a stabili dacă boala este primară și localizată, sau dacă există răspândire ganglionară sau metastatică.

Excizia largă a melanomului cu risc scăzut de metastază (adică stadiul 1 a bolii, grosimea Breslow mai mică de 1 mm) cu o margine clară de 1 cm este o practică acceptată. Marja de excizie pentru boala mai avansată este controversată, deși o marjă de 2-3 cm pentru tumorile mai groase este o practică comună ca o încercare de a reduce riscul de recidivă locală (Caseta 28.18). Majoritatea tumorilor pot fi excizate fără a fi nevoie de grefare. Pentru tumorile cu o grosime Breslow de 1 mm sau mai mult, poate fi oferită o biopsie a ganglionului santinelă. Aceasta este de obicei efectuată în momentul exciziei mai ample și implică injectarea de colorant albastru radiomarcat la locul melanomului primar, permițând identificarea nodului „santinelă" de drenaj prin radioscintigrafie; acest ganglion santinelă este apoi îndepărtat și examinat în detaliu prin histologie, imunohistochimie și/sau PCR a produselor genetice ale melanocitelor pentru a căuta depozite tumorale. Dacă biopsia este pozitivă, de obicei se oferă limfadenectomie locală. Această procedură poate oferi informații suplimentare de prognostic, dar nu există dovezi de îmbunătățire a ratei de supraviețuire la pacienții care au fost supuși acestei proceduri. Recidiva locală a bolii și

EBM 28,18 Marja de excizie a melanomului

„Nu există dovezi că intervenția chirurgicală radicală (margini de excizie de 4-6 cm) reduce riscul de recidivă locală sau de supraviețuire în comparație cu o intervenție chirurgicală mai conservatoare.

Margini de excizie chirurgicală recomandate:

Grosimea Breslow < 1 mm: margine de 1 cm

Grosimea Breslow 1,01-2 mm: margine 1-2 cm

Grosimea Breslow 2,1-4 mm: marginea 2-3 cm

Grosimea Breslow > 4 mm: margine de 3 cm.'

Marsden JR, et al., Asociația Britanică a Dermatologilor. Br J Dermatol 2010; 163:238-256.

Pentru mai multe informații: www.cochrane.org/cochrane-reviews

afectarea ganglionului local palpabil trebuie tratată chirurgical.

Prognosticul bolii metastatice este prost, iar chimioterapia este paliativă. Melanomul este imunogen și imunoterapia poate fi utilizată la pacienții cu boală avansată, deși nu există dovezi de îmbunătățire a supraviețuirii globale. Alte terapii și vaccinuri biologice și genetice sunt investigate. Progresele genetice au facilitat introducerea de tratamente orientate către tumori pentru boala în stadiu avansat, cum ar fi inhibitorii B-Raf și c-Kit pentru pacienții care exprimă aceste mutații genetice, iar această abordare este în curs de investigare ulterioară.

Prognoză

Grosimea Breslow a tumorii primare este cel mai important factor de prognostic în stadiul I, deși alți indici, inclusiv rata mitotică și prezența/absența ulcerației, sunt de asemenea importanți. Pacienții cu o tumoare primară mai mică de 1 mm au o șansă mai mare de 95% de supraviețuire fără boală la 10 ani, dar această cifră scade la aproximativ 50% pentru o tumoare cu grosimea mai mare de 3,5 mm. Ratele de supraviețuire scad la mai puțin de 10% pentru cei cu boală ganglionară sau metastatică avansată. În general, prognosticul este mai bun la femei și pentru tumorile de la anumite locuri, cum ar fi piciorul.

Leziuni benigne care pot fi confundate cu cancere de piele

În practică, este adesea dificil să se facă distincția între cancerul de piele și o leziune benignă din motive clinice. Neevii melanocitari benign și papiloamele bazocelulare pot fi adesea confundate cu melanom, chiar și de către dermatologi. Dacă există vreo îndoială, este necesară histologie.

Pistrui (ephelis)

Din punct de vedere histologic, un pistrui este format din un număr normal de melanocite, dar cu creșteri focale ale melaninei în keratinocite. Ele sunt cele mai frecvente pe locurile expuse la soare la persoanele cu pielea deschisă, în special la copii și la cei cu păr roșu, și pe față. Există o tendință familială. Din punct de vedere clinic, pistruii sunt macule maro, care se întunecă în urma expunerii la UVR.

Lentigine

Un lentigo constă dintr-un număr crescut de melanocite de-a lungul membranei bazale, dar fără formarea cuiburilor care apar în nevii melanocitari. Aceste leziuni apar de obicei în locurile de expunere cronică la soare (vezi modificările de fundal ale pielii în Fig. 28.10A), devin mai frecvente odată cu vârsta și sunt adesea denumite „pete hepatice” sau „pete de vârstă”. Ele pot varia în culoare de la maro deschis la foarte închis. Distincția de melanom este esențială și poate fi necesară histologie.

Hemangioame

Tumorile vasculare benigne sau hamartoamele sunt frecvente și includ pete Campbell de Morgan, care se prezintă sub formă de papule roz/roșii pe jumătatea superioară a corpului. Ele pot fi uneori dificil de distins de leziunile melanocitare, în special dacă sunt trombozate sau apar pe anumite locuri, cum ar fi buza sau organele genitale. Dermatoscopul este de ajutor pentru aceasta (vezi Fig. 28.2, p. 1256).

Papilom cu celule bazale (negi seboreic)

Papiloamele bazocelulare (negi seboreici sau keratoze) sunt tumori epidermice comune, benigne (Fig. 28.15). Numele este înșelător, deoarece nu implică glande sebacee. Ele pot fi confundate cu melanomul și pot fi supărătoare din punct de vedere estetic. Ele pot fi plate, înălțate, pedunculate sau cu o suprafață neruoasă și pot părea „lipite pe”. Ele apar la ambele sexe și odată cu creșterea în vârstă și sunt cele mai frecvente pe față și pe trunchi. Culoarea poate varia de la galben la aproape negru, iar suprafața poate părea „grasă”, fiind vizibile dopuri de cheratină punctiforme, în special cu o lentilă de mărire. Dacă nu există nicio îndoială de diagnostic, acestea pot fi lăsate în pace sau tratate prin crioterapie sau chiuretaj. Dacă diagnosticul diferențial include melanom, trebuie efectuată o biopsie prin excizie.

Fig. 28.15 Un papilom bazocelular tipic. Observați papiloamele bazocelulare învecinate și angioamele benigne coincidente (pete Campbell de Morgan).

Nevi melanocitari

Neevii melanocitari (alunițe) sunt proliferări clonale benigne localizate ale melanocitelor. Cauza lor este necunoscută, dar se poate referi la anomalii ale modelului migrator normal al melanocitelor în timpul dezvoltării. Este destul de normal sa ai 20-50, desi, interesant, indivizii cu par roscat au mai putini. Sunt implicați factori genetici și de mediu. Gemenii monozigoți au o concordanță mai mare în numărul de naevi decât gemenii dizigoți. Persoanele care au avut o expunere mai mare la soare au un număr mai mare de naevi. Majoritatea nevilor melanocitari apar în copilărie și în viața adultă timpurie sau în timpul sarcinii

joncțional intradermic

Fig. 28.16 Clasificarea nevilor melanocitari. Clasificarea se bazează pe localizarea microscopică a cuiburilor celulelor nevului.

sau terapie cu estrogeni. Apariția unei noi alunițe este mai puțin frecventă după vârsta de 25 de ani. Neevi melanocitari congenitali apar la naștere sau la scurt timp după naștere.

Caracteristici clinice

Neevii melanocitari dobândiți sunt clasificați în funcție de localizarea microscopică a cuiburilor de melanocite (Fig. 28.16). Nevii joncționali sunt de obicei maculari, circulari sau ovali și de culoare brună mijlocie până la închisă. Neevii compusi și intradermici sunt noduli, din cauza componentei dermice, și pot fi purtători de păr. Neevii intradermici sunt de obicei mai puțin pigmentați decât neevii compuși. Suprafața lor poate fi netedă, cerebriformă, hiperkeratozică sau papilomatoasă.

Unii indivizi au un număr mare de nevi, adesea în locuri neobișnuite, cum ar fi scalpul, palmele sau tălpile, iar acestea pot apărea adesea „atipice" în ceea ce privește variabilitatea pigmentării, mărimii și formei. Unele pot fi foarte închise sau roz și pot prezenta un halou depigmentat sau inflamat. Dacă aceste nevi sunt îndepărtate, atunci se observă adesea „modificări displazice". Se știe că astfel de neevi apar în unele familii rare cu predispoziție moștenită la melanom. Cu toate acestea, semnificația unor astfel de modificări în cazurile non-familiale este neclară și nu există un consens cu privire la management și urmărire.

Deși aproximativ 50% dintre melanoame apar în neevi preexistenți, majoritatea nevilor nu devin maligne; deși un nev în schimbare trebuie luat în serios, majoritatea nu vor fi melanoame. Modificarea malignă este cel mai probabil la neevi melanocitari congenitali mari (riscul se poate corela cu dimensiunea leziunii) și posibil în familiile care au fost diagnosticate ca prezentând un număr mare de nevi atipici cu antecedente de melanom.

management

Neevii melanocitari sunt normali și nu necesită excizie, cu excepția cazului în care se suspectează o malignitate sau se inflamează sau se traumatizează în mod repetat. Sfaturile cu privire la fotoprotecție sunt importante pentru persoanele cu pielea deschisă și cu multiple nevi.

Naevi albaștri

Acestea sunt neevi melanocitare în care există o proliferare de melanocite fusiforme relativ adânc în derm. Împrăștirea luminii înseamnă că pigmentul pare mai degrabă albastru decât maro. Ele pot fi dificil de distins de melanomul nodular și, prin urmare, sunt adesea excizate.

Dermatofibrom

Un dermatofibrom este o leziune caracteristic fermă, adesea pigmentată, ridicată, cel mai frecvent întâlnită pe picioarele inferioare. Etiologia sa este neclară, deși un proces reactiv secundar mușcăturilor de insecte sau traumatismelor este o ipoteză. Există frecvent un inel de pigment în jurul leziunii și gropițe atunci când pielea este ciupită, reflectând legarea epidermică.

Acrochordon (eticheta pielii)

Acrocordoanele sunt leziuni benigne pedunculate, cele mai frecvente în flexurile pielii. Ele pot fi confundate cu nevi melanocitari.

Lipom

Lipoamele sunt tumori benigne ale adipocitelor, care sunt în mod caracteristic moi și se află mai adânc în piele decât tumorile epidermice. O variantă, angiolipomul, este de obicei dureroasă.

INFECȚII ȘI INFESTAȚII CUITANE COMUNE

Infecții bacteriene

Impetigo

Impetigo este o infecție bacteriană superficială a pielii comună și foarte contagioasă. Există două prezentări principale: impetigo bulos, cauzat de o toxină epidermolitică stafilococică și impetigo non-bulos (Fig. 28.17), care poate fi cauzat fie de Staphylococcus aureus, fie de streptococ, sau de ambele împreună. Stafilococul este cel mai frecvent agent în climatele temperate, în timp ce impetigoul streptococic este mai des întâlnit în zonele calde și umede. Toate vârstele pot contracta infecția, dar boala non-buloasă afectează în special copiii mici, adesea la sfârșitul verii. Poate fi sporadic, deși focarele pot apărea în condiții de supraaglomerare și igienă precară sau în instituții. O formă răspândită poate apărea la nou-născuți. Factorii predispozanți sunt abraziunile minore ale pielii și existența altor afecțiuni ale pielii, precum infestările sau eczemele.

În impetigo non-bulos, se dezvoltă o veziculă cu pereți subțiri; se rupe rapid și se vede rar intacte. uscat

Fig. 28.17 Impetigo non-bulos.

exudatul, formând crusta aurie, ia naștere pe o bază eritematoasă. În boala buloasă, toxinele scindează desmogleina-1, provocând o scindare epidermică superficială și apariția unor vezicule intacte cu lichid limpede până la tulbure, care durează 2-3 zile. Fața, scalpul și membrele sunt frecvent afectate, dar pot fi implicate și alte locuri, mai ales dacă există factori predispozanți, cum ar fi eczema. Leziunile pot fi simple sau multiple și se pot coalesce. Simptomele constituționale sunt mai puțin frecvente. Înainte de începerea tratamentului, trebuie luat un tampon bacterian din lichidul veziculelor sau din leziunea activă. Aproximativ o treime din populație sunt purtătoare nazale de stafilococ, așa că ar trebui să se obțină și tampoane din nări.

În bolile ușoare, localizate, tratamentul topic cu mupirocină sau acid fusidic este de obicei suficient și limitează răspândirea infecției. Utilizarea antisepticelor topice și a săpunului și a apei pentru a îndepărta crustele infectate este, de asemenea, de ajutor. Transportul stafilococic trebuie tratat, cu mupirocină local în nări dacă tampoanele sunt pozitive. În cazurile severe, este indicat un antibiotic oral, cum ar fi flucloxacilină sau eritromicina. Dacă se suspectează un streptococ nefritogen, atunci trebuie administrate antibiotice sistemice, deoarece poate apărea glomerulonefrită post-streptococică (p. 498). Boala de bază, cum ar fi infestările, trebuie tratată și infecția încrucișată trebuie redusă la minimum. Cicatrizarea nu apare, dar poate exista dispigmentare temporară.

Sindromul de piele opărită stafilococică

Sindromul de piele opărită stafilococică (SSSS) este o afecțiune de exfoliere potențial gravă, care apare predominant la copii, în special la nou-născuți (Fig. 28.18). Este cauzată de circulația sistemică a toxinelor epidermolitice dintr-un stafilococ. infecție cu aureus. Aceleași toxine sunt implicate în impetigo bulos, care este o formă localizată de SSSS. Focalizarea infecției poate fi traumatisme minore ale pielii, ombilic, tractul urinar sau nazofaringe. Copilul prezintă febră, iritabilitate și sensibilitate a pielii. Eritemul începe de obicei în zona inghinală, axile și în jurul gurii. Vesiculele și eroziunile superficiale se dezvoltă în decurs de 1-2 zile și pot implica rapid suprafețe mari, cu tulburări sistemice severe. Tampoanele bacteriene trebuie obținute din posibilele locuri primare de infecție. De asemenea, trebuie luată o tăietură de piele pentru histologie urgentă. Aceasta este o mostră de piele peeling superficială îndepărtată prin „tăiere cu foarfece”, fără a fi nevoie de anestezie locală. Prezintă o despicare sub stratul cornos și diferențiază SSSS de necroliza epidermică toxică, în care este afectată întreaga epidermă (vezi Fig. 28.36, p. 1292). Antibioticele sistemice (de exemplu flucloxacilină) și măsurile intensive de susținere trebuie începute imediat. Tampoanele bacteriene din nări, axile și inghinale trebuie luate de la membrii familiei pentru a exclude transportul stafilococic. Deși prezentarea acută a SSSS este adesea severă, recuperarea rapidă și absența cicatricilor sunt obișnuite, deoarece scindarea epidermică este superficială.

Sindromul de șoc toxic

Această afecțiune se caracterizează prin febră, erupții cutanate descuamante, colaps circulator și implicare a mai multor organe (p. 331). Este cauzată de toxine stafilococice și s-

a crezut că cazurile timpurii apar cu utilizarea tamponului. Sunt necesare îngrijiri intensive de susținere și antibiotice sistemice.

Fig. 28.18 Sindromul de piele opărită stafilococică. A] Eritem extins și peeling superficial al pielii. De la Savin, et al. 2002 - vezi p. 1305.]B] Afecțiunea a fost diagnosticată rapid prin examinarea unei secțiuni înghețate de tăietură de piele.

Ectima

Ectima este cauzată fie de stafilococ, fie de streptococ, fie de ambele împreună și se caracterizează prin cruste aderente deasupra ulcerației. Apare în întreaga lume, dar este mai frecventă la tropice. În Europa, apare mai frecvent la copii. Factorii predispozanți includ igiena precară, malnutriția și bolile de piele subiacente, cum ar fi scabia. Este frecvent întâlnită la consumatorii de droguri, iar traumatismele minore pot predispune la dezvoltarea leziunilor.

Foliculita, furunculi și carbunculi

Inflamația foliculului de păr poate fi superficială, implicând doar ostiul foliculului (foliculită) sau profundă (furunculi și carbunculi).

Foliculita superficială

Acest lucru este foarte frecvent, de obicei minor și subacut sau cronic. Leziunile primare sunt pustulele foliculare și eritemul. Este adesea infecțioasă, cauzată de stafilococ. aureus, dar poate fi și steril și cauzat de leziuni fizice (de exemplu epilare traumatică) sau chimice (de exemplu ulei mineral). Foliculita stafilococică este cea mai frecventă la copii și adesea

apare pe scalp sau membre. Pustulele se rezolvă de obicei fără cicatrici în 7-10 zile, dar pot deveni cronice. La copiii mai mari și la adulți, aceștia pot evolua către o formă mai profundă de foliculită. Afecțiunea este adesea autolimitată și poate răspunde la eliminarea iritanților și la antiseptice. Cazurile mai severe pot necesita antibiotice topice sau sistemice și tratamentul Stafilocociului. site-uri purtătoare aureus.

Foliculita profundă (furunculi și carbunculi)

Un furuncul (furuncul) este un stafilococ acut. aureus infecție a foliculului de păr, de obicei cu necroză. Este cel mai frecvent la adulții tineri și la bărbați. De obicei este sporadic, dar

ocazional apar epidemii. Malnutriția, diabetul și HIV predispun, deși majoritatea cazurilor apar la subiecții sănătoși. Orice loc al corpului poate fi implicat, dar gâtul, fesele și zonele anogenitale sunt frecvente. Infecția este adesea asociată cu stafilococul cronic. aureus în nări și perineu și se poate datora unor tulpini rezistente, cum ar fi organismele rezistente la meticilină (MRSA). Frecarea cauzată de îmbrăcămintea strâmtă poate contribui. Inițial, se dezvoltă un nodul folicular inflamator și devine pustular, fluctuant și sensibil. Uneori apar culturi de leziuni. Poate fi febră și tulburări constituționale ușoare. Leziunile se rup peste câteva zile până la săptămâni, descarcă puroi, devin necrotice și lasă o cicatrice.

Dacă un Stafilococ profund. aureus are loc infecția unui grup de foliculi de păr adiacenți, aceasta este numită carbuncul și este asociată cu o inflamație profundă intensă (Fig. 28.19). Acest lucru apare de obicei la bărbații de vârstă mijlocie, adesea cu afecțiuni predispozante, cum ar fi diabetul sau imunosupresia. Un carbuncle este un nodul extrem de sensibil, de obicei pe gât, umeri sau șolduri, asociat cu simptome constituționale severe. Descărcările, necroza și cicatricile sunt obișnuite. Trebuie luate tampoane bacteriene și tratamentul este cu antibiotice anti-stafilococice, de exemplu flucloxacilină, și uneori incizie și drenaj.

Alte toxine stafilococice pot fi, de asemenea, patogene. De exemplu, Staph producator de leucocidină Panton-Valentine. aureus poate provoca abcese recurente și poate fi dificil de eradicat.

Celulita si erizipelul

Celulita este inflamația țesutului subcutanat, datorată infecției bacteriene (Fig. 28.20). În schimb, erizipelul este o infecție bacteriană a dermului și a țesutului subcutanat superior (Fig. 28.21), deși în practică poate fi dificil să se facă distincția între ele. Aceste condiții sunt cele mai multe

cauzate frecvent de streptococul de grup A. Cu toate acestea, cultura tampoanelor din locurile afectate este adesea negativă. Există frecvent o sursă de pătrundere a organismului, cum ar fi o infecție a urechii, eczema/ulcerul varicos sau tinea pedis și, de asemenea, trebuie luate tampoane din aceste locuri. Diabetul și imunosupresia sunt factori predispozanți. Pacientul are de obicei stare generală de rău, febră și leucocitoză, iar serologia streptococică va fi adesea pozitivă. Cel mai des sunt afectate fața (erisipel) și picioarele (celulită), iar locul este fierbinte, dureros, eritematos și edematos. Apare adesea vezicule și poate fi hemoragică. Limfadenopatia regională este frecventă. Erizipelul are de obicei o margine bine definită datorită nivelului său mai superficial de implicare, în timp ce celulita este de obicei prost definită. Tratamentul este de obicei cu antibiotice antistreptococice intravenoase, cum ar fi benzilpenicilina, cu eritromicină sau ciprofloxacină ca alternativă pentru pacienții alergici la penicilină. Cazurile mai ușoare pot fi tratate cu antibiotice orale. Dacă cazurile nu sunt tratate, sechelele includ limfedemul, tromboza sinusului cavernos, septicemia și glomerulonefrita.

Infecții necrozante ale țesuturilor moi și antrax

Vezi paginile 305, respectiv 347.

Eritrasma

Eritrasma este o infecție ușoară, cronică, localizată, superficială a pielii, cauzată de Corynebacterium minutissimum, care face parte din flora normală a pielii. Căldura și umiditatea predispun la această infecție, care apare de obicei în flexuri și despicături ale degetelor de la picioare. Este asimptomatică sau ușoară mâncărime și leziunile sunt bine definite, roșii/maronii și solzoase. C. minutissimum are fluorescență caracteristică roz-coral sub lumina lui Wood. Microscopia și cultura răzuirii pielii pot confirma diagnosticul, dar nu sunt de obicei necesare dacă examinarea cu lumină Wood este pozitivă. Un azol local (clotrimazol sau miconazol) sau acid fusidic este de obicei eficient. Eritromicina orală poate fi utilizată pentru boli extinse sau rezistente. Antisepticele pot fi folosite pentru a preveni reapariția bolii.

Keratoliza cu sâmburi

Aceasta este o altă infecție superficială a pielii cu Corynebacterium, care produce eroziuni circulare caracteristice („gropi") pe tălpi. De obicei este asimptomatic. Bacteria poate fi identificată în răzuirea pielii și apare de obicei în asociere cu hiperhidroza, care trebuie tratată pentru a preveni reapariția. Tratamentul este ca pentru eritrasma.

Alte infecții ale pielii

Sifilisul și treponematozele nevenerice sunt descrise la paginile 419 și 332. Boala Lyme este descrisă la pagina 334.

Infecții virale

Infecții cu herpesvirus

Manifestările cutanate ale herpesvirusurilor umane sunt descrise la pagina 325.

Papilomavirusuri și veruci virale

Negii virali sunt extrem de frecvente și sunt cauzate de virusul papiloma uman ADN (HPV). Există peste 90 de subtipuri, bazate pe analiza secvenței ADN, provocând diferite prezentări clinice. Transmiterea se face prin contact direct cu virusul, în pielea vie sau vărsată, și este încurajată de traume și umiditate (de exemplu piscine). Negii genitali sunt răspândiți prin activitatea sexuală și prezintă o relație clară cu cancerele de col uterin și intraepiteliale ale zonei genitale. HPV-16 și 18 par să inactiveze căile genelor supresoare de tumori și să conducă la carcinom cu celule scuamoase de col uterin sau carcinom intra-epitelial al pielii genitale (p. 425). Vaccinările sunt acum disponibile împotriva HPV-16 și 18 și sunt recomandate femeilor adolescente înainte ca acestea să devină active sexual. Relația dintre HPV de piele și cancerul de piele este neclară. Persoanele care sunt imunodeprimate sistemic, de exemplu după transplantul de organe, au riscuri mult crescute de cancer de piele și infecție cu HPV, dar o legătură cauzală nu este sigură.

Caracteristici clinice

Negii obișnuiți sunt inițial papule netede, de culoarea pielii, care devin hiperkeratozice și „neruși”.

Fig. 28.22 Negi viral pe deget. Ansele capilare sunt evidente în cadrul hiperkeratozei neguoase. Siturile periungale sunt frecvente și mai greu de tratat.

Acestea sunt cele mai frecvente pe mâini (Fig. 28.22), dar pot apărea pe față, organe genitale și membre și sunt adesea multiple. Negii plantari (verruce) au o suprafață aspră ușor proeminentă și marginea cornosă și sunt adesea dureroase la mers. Paringul dezvăluie bucle capilare care disting negii plantari de bataturi.

Alte soiuri de neg includ:

negilor mozaic: foi de negi asemănătoare mozaicului

veruci plane: papule netede, cu vârful plat, de obicei pe față și dosul mâinilor; pot fi pigmentate și, prin urmare, diagnosticate greșit

veruci faciale: adesea filiforme

veruci genitale: pot fi papilomatoși și exuberant.

management

Majoritatea verucilor virale se rezolvă spontan, deși acest lucru poate dura ani și, prin urmare, este adesea căutat un tratament activ. Cu toate acestea, verucile asimptomatice, în general, nu trebuie tratate. Negii virali sunt deosebit de problematici și mai recalcitranti la tratamentul la pacienții imunodeprimați după transplantul de organe.

Tratamentele sunt distructive. Acidul salicilic sau combinațiile de acid salicilic/lactic și îndepărtarea regulată a negilor timp de câteva luni este prima abordare (Caseta 28.19). Crioterapia este de obicei următorul pas și se repetă la 2-4 săptămâni. Cu toate acestea, este necesară prudență, în special la mâini, deoarece crioterapia excesivă poate duce la cicatrici, distrofie a unghiilor și chiar ruptură de tendon. Negii periunguali și subunguali pot fi problematici, iar tăierea unghiilor și electrodessicarea pot ajuta. Mai multe alte terapii au fost folosite pentru verucile recalcitrante,

EBM 28.19 Tratamentul verucilor virale ale pielii

„Acidul salicilic este cel mai eficient tratament. Pentru anumite tipuri (cum ar fi negii filiformi de pe față), crioterapia este, în general, tratamentul de elecție, dar, pentru negii obișnuiți pentru mâini și picioare, ar trebui folosită mai întâi o vopsea cu acid salicilic.

• Kwok CS, et al. Tratamente topice pentru verucile cutanate. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2012, numărul 9. Art. nr.: CD001781.

Pentru mai multe informații: www.cochrane.org/cochrane-reviews

Molluscum contagiosum

Molluscum contagiosum este cauzat de o infecție cutanată cu ADN poxvirus. Este cel mai frecvent la copiii cu vârsta peste 1 an, în special la cei cu dermatită atopică. De asemenea, apare frecvent la pacienții imunodeprimați, inclusiv la cei cu HIV (p. 388). Leziunile sunt papule în formă de cupolă, „ombilicate", de culoarea pielii, cu punct central (Fig. 28.23). Ele sunt adesea multiple și se găsesc în locurile de apoziție, cum ar fi partea laterală a pieptului și brațul interior. Rezolvarea spontană are loc, dar poate dura luni de zile. Înainte de rezolvare, acestea devin adesea inflamate și pot lăsa cicatrici mici, atrofice. Terapiile distructive pot fi dureroase și riscă să cicatrici, iar decizia de a nu trata este adesea sensibilă. Strângerea ușoară cu forcepsul după baie poate grăbi rezolvarea. Acidul salicilic local, podofilina, acidul tricloracetic, crioterapia sau chiuretajul este o alternativă. Recent a fost raportată eficacitatea cu imiquimod.

Fig. 28.23 Molluscum contagiosum. Observați ombilicația centrală.

Orf

Orf este o infecție cutanată cu parapoxvirus și reprezintă un risc profesional pentru cei care lucrează cu oi și capre. Inocularea virusului, de obicei în pielea degetelor, provoacă inflamație semnificativă și necroză, care se rezolvă de obicei în 2-6 săptămâni. Nu este necesar un tratament specific, cu excepția cazului în care există o infecție secundară. Eritemul multiform (p. 1302) poate fi provocat de orf.

Alte exanteme virale

Vezi pagina 313.

Infecții fungice

Infecțiile fungice ale pielii pot fi superficiale (dermatofite și drojdii) sau, mai rar, profunde (cromomicoză sau sporotricoză); acestea din urmă sunt întâlnite mai des în climatele tropicale sau la cei imunocompromiși. Infecțiile dermatofite (pecingine) sunt extrem de frecvente și de obicei cauzate de ciuperci din speciile Microsporum, Trichophyton și Epidermophyton. Ciupercile pot proveni din sol (geofile) sau animale (zoofile) sau pot fi limitate la pielea umană (antropofile). Infecțiile dermatofite se prezintă de obicei cu

afectarea pielii (tinea corporis), scalpului (tinea capitis), inghinală (tinea cruris), piciorului (tinea pedis) și/sau unghiilor (onicomicoză) (Fig. 28.24).

Tinea corporis

Tinea corporis ar trebui să apară în diagnosticul diferențial al unei erupții cutanate roșii, solzoase (p. 1257). De regulă, leziunile sunt eritematoase, inelare și solzoase, cu marginea bine delimitată și limpezirea centrală. Pot exista și pustule la marginea activă. Leziunile sunt de obicei asimetrice și pot fi simple sau multiple. Gradul de inflamație depinde de organismul implicat și de răspunsul imun al gazdei. Microsporum canis (de la câini) și Trichophyton verrucosum (de la pisici) sunt vinovați obișnuiți. Utilizarea neadecvată a steroizilor topici poate modifica prezentarea clinică și poate crește extinderea bolii (tinea incognito).

Tinea cruris

Acest lucru este extrem de comun în întreaga lume și este de obicei cauzat de Trichophyton rubrum. Plăci cu mâncărime, eritematoase se dezvoltă în zona inghinală și se extind până la coapse, cu o margine activă ridicată (Fig. 28.24A).

Tinea pedis (picior de atlet)

Aceasta este cea mai frecventă infecție fungică în Marea Britanie și SUA și este de obicei cauzată de ciuperci antropofile, cum ar fi T. rubrum, T. interdigitale și Epidermophyton.

floccosum. Se prezintă de obicei ca o erupție cutanată cu mâncărime între degetele de la picioare, cu peeling, fisură și macerare. Implicarea unei tălpi sau palme (tinea manuum) cu descuamare fină este caracteristică infecției cu T. rubrum. Vezicularea sau formarea de vezicule este mai des observată la T. mentagrophytes.

Tinea capitis

Aceasta este o infecție dermatofită a firelor de păr ale scalpului și este cea mai frecventă la copii (Fig. 28.24B). Se prezintă de obicei ca o zonă de inflamație și descuamare a scalpului, adesea cu pustule și căderea parțială a părului. Infecția poate fi în interiorul arborelui (endothrix, de exemplu T. tonsurans), provocând căderea părului neregulată, cu fire de păr rupte la suprafață („punct negru”), inflamație mică și lipsă de fluorescență cu lumina Wood. Infecția în afara firului de păr (ectothrix, de exemplu Microsporum audouinii (antropofil)) prezintă o inflamație minimă; Infecțiile cu M. canis (de la câini și pisici) sunt mai inflamatorii și pot fi identificate prin fluorescență verde cu lumina lui Wood. Kerionul este o zonă inflamatorie a tineei capitis, cauzată de obicei de ciuperci zoofile (de exemplu pecingine de bovine; T. verrucosum).

Onicomicoza

Aceasta este o infecție fungică a plăcii unghiei și speciile implicate sunt în general cele care provoacă tinea capitis sau tinea pedis. Onicomicoza se prezintă de obicei cu decolorare

galbenă/maronie a unghiilor, fărâmițare, îngroșare și hipercheratoză subunguală. De obicei, unele unghii sunt cruțate, există asimetrie și unghiile de la picioare sunt mai frecvent implicate.

Diagnostic și management

Răzuirea pielii, smulgerea părului sau tăierea unghiilor trebuie luate din zonele de activitate ale bolii, de obicei marginea leziunii în avans, pentru a confirma diagnosticul prin microscopie și cultură (p. 1255). Antifungicele topice (de exemplu terbinafina sau miconazol) pot fi suficiente, deși tratamentul sistemic (terbinafină, griseofulvină sau itraconazol) poate fi necesar pentru boli persistente sau extinse și afectarea scalpului sau a unghiilor. În plus față de antifungicele sistemice, poate fi necesar un curs scurt de corticosteroizi sistemic pentru ca Kerion să limiteze căderea părului.

Candidoza

Aceasta este o infecție superficială a pielii sau a mucoasei cauzată de o ciupercă asemănătoare drojdiei, Candida albicans (p. 381). De obicei, infecțiile nu sunt grave, cu excepția cazului în care pacientul este imunocompromis, când țesuturile mai profunde pot fi implicate (p. 389). Organismul are o predilecție pentru mediile calde, umede și prezentările tipice sunt candidoza șervețel la bebeluși, candidoza genitală și perineală, intertrigo și candidoza orală. Diagnosticul poate fi confirmat prin microscopie și cultura de tampoane cutanate, iar tratamentul se face cu antifungice topice sau sistemice, cum ar fi azolii.

Pitiriazis versicolor

Pitiriazisul versicolor este o afecțiune persistentă, superficială a pielii, cauzată de o drojdie comensală comună, Malassezia furfur. Apare la bărbați și femei și la diferite rase. Se găsește mai frecvent în climatele mai calde și umede și este de obicei mai severă și mai persistentă la cei imunodeprimați. Se caracterizează prin macule solzoase, ovale, pe trunchiul superior, de obicei hipopigmentate, dar uneori hiperpigmentate. Hipopigmentarea este mai evidentă după expunerea la soare și bronzare. Diagnosticul poate fi confirmat prin microscopia răzuirilor cutanate, arătând hifele „spaghete și chiftele". Tratamentul cu șampoane cu sulfură de seleniu sau ketoconazol și agenți antifungici azolici topici sau sistemici este de obicei eficient, deși, deoarece aceste drojdii sunt comensale ale pielii, recurența este frecventă și poate fi necesară o terapie topică de întreținere. Pigmentarea alterată poate persista luni de zile după tratament.

Scabie

Scabia este cauzată de acarianul, Sarcoptes scabiei. Poate duce la infecție secundară, uneori cu complicații, precum glomerulonefrita datorată streptococilor nefritogeni. Se răspândește în gospodării și medii în care există un contact personal intim. Diagnosticul se pune prin identificarea vizuinii scabietice (p. 312 si Fig. 28.25) si vizualizarea acarianului (prin extragere cu ac sau cu dermatoscop). La copiii mici, palmele și tălpile pot fi implicate, cu pustule. Pruritul este proeminent. Caracteristicile clinice includ eczematizarea secundară în

altă parte a corpului; fata si scalpul sunt rareori afectate, cu exceptia sugarilor. Implicarea organelor genitale la bărbați și a mameloanelor apare frecvent. Chiar și după un tratament de succes, mâncărimea poate continua și ocazional persistă leziunile nodulare.

Tratamentul topic al individului afectat și al tuturor membrilor familiei/contacților fizici asimptomatici este necesar pentru a asigura eradicarea. Două aplicații la o săptămână separată de o soluție apoasă de permetrin sau malathion

Păduchii

Păduchii de cap

Infestarea cu păduchii capului, Pediculus humanus capitis, este frecventă. Este foarte contagioasă și se răspândește prin contact direct cap la cap. Mâncărimea scalpului duce la zgâriere, infecție secundară și limfadenopatie cervicală. Diagnosticul se confirmă prin identificarea păduchii sau nimfei vii pe scalp sau pe o foaie de hârtie neagră după pieptănarea atentă a părului umed după aplicarea balsamului. Cutiile goale de ouă („nits”) sunt ușor de văzut pe firul de păr (p. 1250) și sunt greu de dislocat.

Tratamentul este recomandat pentru persoana afectată și orice contact infectat din gospodărie/școală. Eradicarea în populațiile școlare este dificilă din cauza complianței slabe și a rezistenței la tratament. Malathion, permetrin sau carbaril, în loțiune sau formulări apoase, trebuie aplicate de două ori la un interval de 7-10 zile. Tratamentele de rotație în cadrul unei comunități pot evita rezistența. „pieptănarea umedă” regulată (îndepărtarea fizică a păduchilor vii prin pieptănarea regulată a părului umed condiționat) poate fi mai puțin eficientă decât tratamentele farmacologice. Vaselina trebuie aplicată pe gene/sprincene de două ori pe zi timp de cel puțin două săptămâni.

Paduchi de corp

Acestea sunt asemănătoare păduchilor de cap, dar trăiesc pe haine, în special în cusături, și se hrănesc cu piele. Igiena precară și condițiile supraaglomerate predispun. Apar mâncărime, excoriație și infecție secundară. Sunt necesare curățarea chimică și spălarea la temperatură înaltă sau tratarea cu insecticid a hainelor.

Păduchi pubiani (crab).

De obicei, acestea sunt dobândite sexual și foarte mâncărime. Malathionul sau carbarilul in baza apoasa este tratamentul de alegere, aplicat de doua ori pe intreg corpul, intrucat si parul de pe corp poate fi infestat. Contactele ar trebui, de asemenea, tratate.

ACNEA SI ROZACEEA

Acnee vulgară

Acneea este inflamația cronică a unităților pilosebacee. Afecțiunea este extrem de frecventă; începe în general după pubertate și există raportări că afectează peste 90% dintre adolescenți. Este de obicei cea mai severă la sfârșitul adolescenței, dar poate persista până în anii treizeci și patruzeci, în special la femei (caseta 28.20).

Etiologie

Componentele cheie sunt creșterea producției de sebum; colonizarea canalelor pilosebacee de către Propionibacterium acnes, care la rândul său provoacă inflamație; și hipercornificarea și ocluzia canalelor pilosebacee

ț || 28.20 Acnee în adolescență

Epidemiologie: acneea vulgară este cel mai frecventă între 12 și 20 de ani. Adesea începe în jurul vârstei de 10-13 ani, durează 5-10 ani și se rezolvă de obicei la 20-25 de ani.

Efecte emoționale: la toate vârstele acneea poate avea efecte negative asupra stimei de sine, dar este deosebit de important să se evalueze modul în care afectează un adolescent. Consecințele (indiferent dacă acneea este severă în mod obiectiv sau nu) pot fi devastatoare, ducând la jenă, evitarea școlii, efecte pe tot parcursul vieții asupra capacității de a forma prietenii, de a atrage parteneri și de a obține și păstra un loc de muncă.

Tratament: tratamentele eficiente au scopul de a îmbunătăți starea și de a preveni agravarea (inclusiv cicatricile ulterioare) și de a restabili bunăstarea emoțională și stima de sine.

Ruptura glandei sebacee obstrucționate, cu eliberare de conținut în derm

(Fig. 28.26). Severitatea acneei este asociată cu rata de excreție a sebumului, care crește la pubertate. Atât androgenii, cât și progestagenii cresc excreția de sebum, iar estrogenii o reduc, deși efectele hormonale pot reflecta și sensibilitatea organelor terminale, deoarece majoritatea pacienților au profiluri hormonale normale. Poate exista un istoric familial pozitiv; există o concordanță ridicată la gemenii monozigoți și este probabil ca factorii genetici să fie importanți în unele familii, dar genele candidate nu au fost confirmate.

Caracteristici clinice

Acneea afectează de obicei fața și adesea trunchiul. Unsoarea pielii poate fi evidentă (seboree). Semnul distinctiv este comedonul: comedoanele deschise (punctele negre) sunt foliculi dilatati umpluti cu cheratina, care apar ca papule negre din cauza resturilor de keratina; comedoanele închise (punctele albe) de obicei nu au deschidere foliculară vizibilă și sunt cauzate de acumularea de sebum și keratina mai adânc în canalele pilosebacee.

Papule inflamatorii, noduli și chisturi apar și pot apărea din comedoane (Fig. 28.27). Cicatricele pot urma acneei profunde sau superficiale și pot fi cheloidale.

Există variante clinice distincte:

• Acnee conglobata: caracterizata prin comedoane, noduli, abcese, sinusuri si chisturi, de obicei cu

cicatrici marcate. Este rară, afectând de obicei bărbații adulți și apare cel mai frecvent pe trunchi și membrele superioare. Poate fi asociat cu hidradenita supurativă (o afecțiune cronică, inflamatorie a glandelor apocrine, care afectează predominant axilele și inghinele), foliculita scalpului și sinusul pilonidal.

Acnee fulminans: o prezentare rară, dar severă a acneei, asociată cu febră, artralgii și inflamație sistemică, cu creșterea numărului de neutrofile și a vâscozității plasmatice. Se găsește de obicei pe trunchi la bărbații adolescenți. Costocondrita poate apărea.

Excoriatul acneei: descrie excoriațiile auto-provocate din cauza culegerii compulsive a leziunilor de acnee preexistente sau imaginare. De obicei afectează fetele adolescente, iar problemele psihologice subiacente sunt frecvente.

Acnee secundară: acneea comedonală poate fi cauzată de produse cosmetice grase sau de expunerea profesională la uleiuri, gudron sau hidrocarburi aromatice clorurate. Acneea predominant pustuloasă poate apărea la pacienții care utilizează corticosteroizi sistemici sau topici, contraceptive orale, anticonvulsivante, litiu sau medicamente antineoplazice, cum ar fi inhibitorul receptorului factorului de creștere epidermic (EGFR), cetuximab. Majoritatea pacienților cu acnee nu au o tulburare endocrină subiacentă. Cu toate acestea, acneea este o caracteristică comună a sindromului ovarelor polichistice (p. 764), care trebuie bănuită dacă acneea este moderată până la severă și asociată cu hirsutism și neregularități menstruale. Virilizarea ar trebui, de asemenea, să ridice suspiciunea unei tumori secretoare de androgeni.

Investigatii

Investigațiile nu sunt necesare în acneea vulgară tipică. Cauzele secundare și suspectarea bolii endocrine de bază sau virilizarea ar trebui investigate (p. 763).

management

Boală ușoară până la moderată

Boala ușoară este de obicei tratată cu terapie locală (p. 1264). Dacă predomină comedoanele, atunci ar trebui să se utilizeze peroxid de benzoil local sau retinoizi. Tratamentul trebuie aplicat inițial la concentrații scăzute pentru o perioadă scurtă de timp și crescut după cum este tolerat. Acidul azelaic poate fi util și pentru acneea ușoară. Pacienții cu acnee inflamatorie ușoară trebuie să răspundă la antibiotice topice, cum ar fi eritromicina sau clindamicina, care pot fi utilizate în combinație cu alte tratamente.

Pentru acneea inflamatorie moderată, o tetraciclină sistemică, cum ar fi oxitetraciclina sau limeciclina, trebuie utilizată în doză adecvată timp de 3-6 luni în primă instanță (p. 1267; Fig. 28.27B). Dacă cazul nu răspunde, alternativele includ eritromicină sau trimetoprim.

Contraceptivele orale care conţin estrogeni sau un contraceptiv combinat estrogeni/antiandrogeni (cum ar fi acetatul de ciproteronă) pot oferi beneficii suplimentare la femei. Pacienții trebuie îndrumați pentru a lua în considerare izotretinoină (13 acid cis-retinoic) dacă există un eșec de a răspunde adecvat la 6 luni de terapie cu aceste abordări combinate sistemice și topice (p. 1267).

Boală moderată până la severă

Izotretinoina a revoluționat tratamentul acneei moderate până la severe, care nu a răspuns adecvat la alte terapii. Are un mecanism de acțiune multifactorial, cu reducerea excreției de sebum cu peste 90%, hipercornificare foliculară și colonizare cu P. acnes. Un curs tipic durează 4 luni. Excreția de sebum revine de obicei la valoarea inițială în decurs de un an după oprirea tratamentului, deși beneficiul clinic este de obicei de durată mai lungă. Mulți pacienţi nu vor necesita tratament suplimentar, deși poate fi necesar un al doilea sau al treilea curs de izotretinoină. O schemă cu doze mici, continuă sau intermitentă, poate fi luată în considerare pe o durată mai lungă, la pacienții care recidivă după un regim cu doze mai mari. Combinația cu steroizi sistemici poate fi necesară pe termen scurt pentru acneea severă, pentru a minimiza riscul de apariție a bolii la începutul cursului de tratament. Sunt necesare screening și monitorizare amănunțite, având în vedere profilul efectelor secundare ale izotretinoinei (p. 1267).

Alte tratamente și măsuri fizice

Pot fi necesare injecții intralesionale cu acetonidă de triamcinolonă pentru nodulii sau chisturile inflamate ale acneei, care pot fi, de asemenea, incizate și drenate sau excizate sub anestezie locală. Cicatricele pot fi prevenite printr-un tratament adecvat al acneei active. Cicatricile cheloide pot răspunde la pansamentele intralezionale cu steroizi și/sau silicon. Laserul cu dioxid de carbon, microdermabraziunea, peelingul chimic sau excizia localizată pot fi de asemenea luate în considerare pentru cicatrizare. Fototerapia UVB sau PDT poate fi utilizată ocazional la pacienții cu acnee inflamatorie care nu pot utiliza terapia convențională, cum ar fi izotretinoina. Nu există dovezi convingătoare care să susțină o asociere cauzală între dietă și acnee. Impactul psihologic al acneei nu trebuie subestimat și trebuie luat în considerare în deciziile de management (vezi Caseta 28.20).

Rozaceea

Această afecțiune inflamatorie cronică afectează fața centrală și constă în înroșirea feței, eritem, papule, pustule și telangiectazii. Cauza este necunoscută. Rozaceea este diferită de acneea vulgară; excreția de sebum este normală și comedoanele sunt absente. Contribuția relativă a acarienului Demodex și instabilitatea vasomotorie cutanată la patogeneza rozaceei rămâne slab definită.

Caracteristici clinice și diagnostic

Rozaceea afectează cel mai frecvent femeile cu pielea deschisă, de vârstă mijlocie și poate fi exacerbată de căldură, lumina soarelui și alcool. Sunt implicate de obicei convexitățile nasului, frunții, obrajilor și bărbiei (Fig. 28.28). Afecțiunea este eterogenă și, în unele, predomină înroșirea feței intermitente, urmată de eritem fix și telangiectazii; la altele, papule și pustule sunt proeminente. Hiperplazia glandelor sebacee și creșterea excesivă a țesuturilor moi ale nasului (rinofimă) pot apărea, în special la bărbați. Pot apărea și conjunctivita și blefarita. Limfedemul facial poate fi o complicație suplimentară. De obicei, nu sunt necesare investigații iar diagnosticul este evident clinic. Cu toate acestea, trebuie distinsă de acneea vulgară, lupusul eritematos sistemic, tulburările de fotosensibilitate și dermatita seboreică (aceasta din urmă poate coexista cu rozaceea).

management

Boala ușoară poate răspunde la antimicrobienele topice, cum ar fi metronidazolul sau acidul azelaic. Tetraciclina sau eritromicina timp de 3-6 luni este de obicei eficientă în boala pustuloasă inflamatorie rezistentă la terapia topică (p. 1264). Recidiva poate necesita utilizarea intermitentă sau cronică a antibioticelor. Eritemul și telangiectaziile nu răspund bine la antibiotice, dar terapia cu laser poate fi eficientă. Izotretinoina sistemică poate fi utilă în bolile rezistente severe, iar rinofimul poate necesita terapie cu laser sau intervenție chirurgicală.

Fig. 28.28 Rozaceea. Rozacee papulopustuloasă eritematoasă tipică care afectează mijlocul feței.

ECZEME

Termenii „eczemă” și „dermatită” sunt sinonimi. Eczema poate fi acută sau cronică și există mai multe cauze. În mod acut, predomină edemul epidermic (spongioza) și vezicularea intra-epidermică (producând vezicule multiloculare), în timp ce cu cronicizare există mai multă îngroșare epidermică (acantoză). De asemenea, apar vasodilatația și infiltrarea limfocitară a celulelor T a dermei superioare.

Caracteristici clinice

Există mai multe modele de eczeme (caseta 28.21) și cauzele de mediu pot fi identificate. Caracteristicile clinice sunt similare, indiferent de cauză (caseta 28.22).

Eczema atopică

Hipersensibilitatea generalizată, prelungită, la antigenele comune de mediu, cum ar fi polenul și acarienii de praf de casă, este semnul distinctiv al atopiei, în care există o predispoziție genetică de a produce exces de IgE. Persoanele atopice manifestă una sau mai multe dintr-un grup de boli care includ astmul, febra fânului, alergiile alimentare și alte alergii și eczema atopică. Există asocieri familiale puternice cu bolile atopice. Diagnosticul eczemei atopice se face pe baza criteriilor clinice (Caseta 28.23). Prevalența sa a crescut de 2-5 ori de la începutul anilor 1980, iar boala afectează acum 1 din 10 școlari.

Etiologie

Factorii genetici sunt importanți. Insuficiența barierei epidermice este un factor major, și poate primar, în această formă de eczemă. Mutațiile genei filagrine au fost identificate ca fiind importante la unii. Factorii de mediu, cum ar fi expunerea la alergeni in utero sau în timpul copilăriei, pot avea, de asemenea, un rol etiologic și 60-80% din

Clasificarea eczemelor

Endogen

Atopic, seboreic

Exogen

Dermatită iritantă, alergică, fotoalergică, actinic cronică

Modele și morfologie caracteristice

Asteatotic, discoid, gravitațional, lichen simplex, pompholyx

Eritem, edem, de obicei prost definit

Papule, vezicule și ocazional bule

Exudație, fisurare

Scalare

Cronic

Poate fi ca mai sus, dar mai puțin edem, veziculare și exudat

Lichenificare: îngroșarea pielii cu urme pronunțate pe piele, secundară frecării și zgârieturilor cronice

Fisuri, excoriaţii

Dispigmentare: poate apărea hiper- și hipopigmentare

Bebeluși și sugari

Adesea implicarea acută și facială proeminentă

Portbagajul implicat, dar zona scutecului este de obicei cruțată

Copii

Adulti

Fața și trunchiul sunt de obicei implicate, implicarea membrelor nu se limitează la flexuri

Lichenificarea comună

Eczeme seboreice

Aceasta este o erupție cutanată eritematoasă care afectează scalpul (mătreața), fața centrală, pliurile nazolabiale, sprâncenele, zona centrală a pieptului și partea superioară a spatelui. Este asociat cu și poate fi din cauza creșterii excesive a drojdiilor Pityrosporum. Când este grav, poate să semene cu psoriazisul. Eczema seboreică severă sau recalcitrantă poate fi un marker al imunodeficienței, inclusiv al infecției cu HIV (p. 397).

Eczema discoidă

Aceasta este obișnuită și constă în mod caracteristic în leziuni eczematoase discrete în formă de monedă, care sunt adesea impetiginizate și apar cel mai frecvent la membrele bărbaților. Este un tip de eczemă care se poate datora oricărei afecțiuni cronice cu mâncărime, fie că este în principal de piele (de exemplu eczemă atopică) sau alt sistem (de exemplu, insuficiență renală).

Eczemă iritantă

Detergenții, alcalii, acizii, solvenții și abrazivii sunt iritanti obișnuiți. Iritanții puternici au efecte acute, în timp ce iritanții mai slabi provoacă de obicei eczeme cronice, în special ale mâinilor, după expunerea prelungită. Susceptibilitatea individuală variază și sunt predispuși vârstnicii, atopicii și cu pielea deschisă. Eczema iritantă reprezintă majoritatea cazurilor profesionale de eczemă și este o cauză semnificativă a concediului de muncă.

Eczeme alergice de contact

Acest lucru apare din cauza unei reacții de hipersensibilitate întârziate în urma contactului cu antigene sau haptene. Expunerea anterioară la alergen este necesară pentru sensibilizare, iar reacția este specifică alergenului sau substanțelor chimice strâns înrudite. Alergenii comuni sunt enumerați în Caseta 28.26.

Alergia persistă la nesfârșit, iar eczema apare la locurile de contact cu alergenul și se poate răspândi secundar

dincolo de aceasta. Există multe modele recunoscute, de exemplu eczema lobilor urechilor, încheieturilor și ombilicului datorată contactului cu nichelul din cercei, ceasuri și știfturi de blugi, sau eczema mâinilor și încheieturilor datorită mănușilor de cauciuc. Edemul poate fi, de asemenea, o caracteristică (Fig. 28.30).

Eczeme asteatotice

Acest lucru se întâmplă în pielea uscată și este frecvent la vârstnici. Umiditatea scăzută cauzată de încălzirea centrală, spălarea excesivă, diureticele și medicamentele care scad colesterolul predispun. Cel mai comun loc este picioarele inferioare și se observă un model de „pavaj nebun” de fisuri fine pe un fundal eritematos.

Eczemă gravitațională (stază).

Aceasta apare la nivelul picioarelor și este adesea asociată cu semne de insuficiență venoasă: edem, căderea părului, indurație, lipodermatoscleroză și ulcerație.

Lichen simplex

Lichenificarea eczemei apare secundar frecării și zgârieturilor cronice, iar lichenul simplex este o formă localizată. Locurile comune includ gâtul, picioarele inferioare și regiunea anogenitală.

Pompholyx

Pe palme, pe suprafața palmară și pe părțile laterale ale degetelor și tălpilor apar vezicule și bule cu mâncărimi intense. Pompholyxul poate avea mai multe cauze, care includ eczema atopică, dermatita alergică iritantă și de contact și infecția fungică.

Investigarea eczemei

Testele cu plasture sunt efectuate dacă se suspectează dermatită alergică de contact (vezi Caseta 28.26). Testele IgE și IgE specifice nu sunt efectuate în mod obișnuit în eczema atopică și, în mod similar, testele prick nu sunt de obicei utile. Tampoanele bacteriene și

virale pentru microscopie și cultură sunt utile în cazul unei infecții secundare suspectate. Persoanele cu eczemă atopică au o susceptibilitate crescută la virusul herpes simplex (HSV) și sunt expuse riscului de a dezvolta o infecție pe scară largă, eczema herpeticum. Prezența unor leziuni mici, perforate pe un fundal de agravare a eczemei sugerează posibilitatea unei infecții secundare cu HSV. Ar trebui luate în considerare răzuirea pielii pentru a exclude infecția fungică secundară. Biopsia cutanată nu este de obicei necesară decât dacă există îndoieli diagnostice, de exemplu cu privire la un efect advers al medicamentului sau limfom cutanat.

Managementul general al eczemelor

Utilizarea regulată a emolienților (de exemplu unguentul emulsionant) este tratamentul de bază în toate tipurile de eczeme, deoarece acestea limitează pierderea de apă și ajută la reducerea cantității de corticosteroizi topic utilizat. Emolienții sunt folosiți ca aditivi pentru baie și înlocuitori de săpun și direct pe piele și sunt adesea combinați cu antiseptice. Antihistaminicele sedative sunt utile dacă somnul este întrerupt, dar antihistaminicele non-sedative sunt ineficiente (Caseta 28.27).

Corticosteroizi topici

Unguentele cu corticosteroizi topici sunt preferate pentru eczemele cronice, în timp ce tratamentul pe bază de cremă sau loțiune poate fi mai potrivit pentru eczemele acute. Tratamentul este de o dată până la două ori pe zi (p. 1264). Hidrocortizonul (1%) sau butiratul de clobetazonă este utilizat în general pe față, cu corticosteroizi puternic sau foarte puternic limitat la trunchi și membre. Este de preferat să folosiți inițial un regim intensiv mai puternic și să se diminueze în funcție de răspuns. Ca un ghid grosier, 200 g de un ușor

EBM 28,27 Antihistaminice și mâncărime în eczema atopică

„În prezent, nu există dovezi la nivel înalt care să susțină sau să infirme eficacitatea sau siguranța antihistaminicelor H orale utilizate ca monoterapie pentru eczeme. În ceea ce privește diferitele cauze de mâncărime care nu sunt mediate în principal de histamina din piele, cu toate acestea, antihistaminicele sedative (dar nu non-sedative) pot oferi o ameliorare simptomatică.

Apfelbacher CJ, și colab. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2013, numărul 2. Art. nr.: CD007770.

Pentru mai multe informații: www.cochrane.org/cochrane-reviews

puternic, 50 g de corticosteroid moderat sau 30 g de corticosteroid puternic pe săptămână ar fi adecvate (vezi Caseta 28.11). Corticosteroizii topici foarte puternici nu trebuie utilizați pe termen lung. Efectele secundare ale terapiei topice cu corticosteroizi trebuie luate în considerare atunci când pacienții le folosesc pentru o perioadă lungă de timp, deși „fobia de steroizi” și subtratarea eczemei sunt adesea o problemă mai mare. O atenție deosebită

trebuie acordată anumitor locuri, cum ar fi fața și flexurile, precum și la copii și vârstnici (vezi Caseta 28.2 și Fig. 28.8, p. 1265). Cel mai puțin puternic corticosteroid care este eficient ar trebui utilizat pentru cel mai scurt timp posibil. Inhibitorii topici de calcineurină, tacrolimus și pimecrolimus, pot fi agenți utili care economisesc steroizi, în special pe față.

Eczema atopică

Impactul eczemei atopice asupra calității vieții pacientului și a părinților nu trebuie subestimat. Informațiile și sprijinul continuu din partea sistemelor de sănătate și a grupurilor de sprijin pentru pacienți, cum ar fi Societatea Națională a Eczemei din Marea Britanie, sunt esențiale. Elementele de bază ale tratamentului sunt emolienții și steroizii topici, iar bandajele cu pastă de gudron și ichthammol pot fi necesare. Infecția secundară trebuie tratată. Identificarea și evitarea alergenilor sunt importante. Fototerapia, de obicei cu UVB în bandă îngustă, este în general următorul pas, dacă terapiile topice sunt insuficiente. Uneori se utilizează PUVA sau UVA1. Pot fi aplicați inhibitori topici ai calcineurinei și poate fi necesară imunosupresia sistemică cu ciclosporină intermitentă, corticosteroizi orali, azatioprină sau metotrexat.

Eczeme seboreice

Azolii topici, cum ar fi șamponul și crema cu ketoconazol, adesea combinați cu corticosteroizi ușori, sunt elementele de bază. Tratamentul trebuie repetat adesea.

Eczemă iritantă

Evitarea iritantelor, inclusiv îmbrăcămintea de protecție (de exemplu, mănuși), este esențială. Sunt indicați emolienții și corticosteroizii topici.

Contactați eczema alergică

Evitarea alergenilor este esențială și poate implica o schimbare de ocupație sau de hobby-uri. Tratamentul cu emolienți și corticosteroizi topici ajută.

Eczema gravitațională

Corticosteroizii topici trebuie aplicați pe zonele eczematoase, dar nu și pe ulcere. Există un risc mare de sensibilizare la conservanți topici (de exemplu, clorocrezol), antibiotice (de exemplu, neomicină) și bandaje (de exemplu, aditivi de cauciuc). Edemul și ulcerația sunt tratate prin ridicarea picioarelor și bandaje compresive (p. 1263).

PSORIAZIS SI ALTE ERUPTII ERITEMATOASE SCAZANTE

Psoriazis

Psoriazisul este o boală inflamatorie cronică, hiperproliferativă a pielii. Se caracterizează prin plăci solzoase eritematoase bine definite, care afectează în special suprafețele extensorilor și scalpul și urmează de obicei un curs recidivant și remisiv. Psoriazisul afectează aproximativ 1,5-3% dintre caucazieni și este mai puțin frecvent la populațiile din

Asia, America de Sud și Africa. Apare în mod egal la ambele sexe și la orice vârstă; deși este mai puțin frecventă sub vârsta de 5 ani, mai mult de 50% sunt prezente înainte de vârsta de 30 de ani. Vârsta de debut urmează o distribuție bimodală, cu un tip de debut precoce în anii adolescenței sau adulților timpurii, adesea cu antecedente familiale de psoriazis și evoluție mai severă a bolii. Tipul cu debut tardiv este de obicei observat între 50 și 60 de ani, de obicei fără antecedente familiale și o evoluție mai puțin severă a bolii.

Etiologie și patogeneză

Patogenia psoriazisului este multifactorială și factorii genetici și de mediu sunt importanți. Componenta genetică este complexă și poligenică. Studiile pe gemeni indică rate de concordanță de 60-75% și 15-20% pentru psoriazisul care apare la gemenii monozigoți și, respectiv, dizigoți, cu asemănări în ceea ce privește vârsta de debut, natura și severitatea bolii în cazurile familiale. Daca un parinte are psoriazis, sansa ca un copil sa fie afectat este de aproximativ 15-20%; dacă ambii părinți au boala, aceasta crește la 50% și riscul crește în continuare dacă un frate are boala. Progresele în biologia moleculară au facilitat identificarea mai multor gene cu o legătură semnificativă cu psoriazisul. Cea mai replicată genă este PSORS1, situată în complexul major de histocompatibilitate (MHC) de pe cromozomul 6 (antigenul leucocitar uman (HLA) Cw6) și care codifică o proteină epidermică, corneodesmozina. Se crede că această genă reprezintă aproape jumătate din heritabilitatea psoriazisului.

Există mai mulți factori declanșatori de mediu pentru psoriazisul care devine manifest la un subiect predispus genetic (caseta 28.28). Deși teoria este controversată, stres

28.28 Factori exacerbatori în psoriazis

traume

Leziunile psoriazice pot apărea la locurile de traumatism cutanat, cum ar fi zgârieturi sau răni chirurgicale (fenomen izomorf Kobner)

Infecție

^-infecțiile streptococice hemolitice ale gâtului preced adesea psoriazisul guttat (vezi Fig. 28.32B)

Psoriazisul sever poate fi prezentarea inițială a infecției cu HIV

Lumina soarelui

O minoritate de pacienți experimentează exacerbarea psoriazisului după expunerea la soare, în principal datorită cobnerizării la locurile de arsuri solare sau erupții luminoase polimorfe

Droguri

Antimalaricele, antagoniștii receptorilor ^-adrenergici (^-blocante), litiul, AINS și medicamentele anti-TNF-a, cum ar fi infliximabul, sunt exemple de medicamente care pot exacerba psoriazisul

După întreruperea corticosteroizilor sistemici sau a corticosteroizilor topici puternici, poate apărea apariția „rebound” a psoriazisului. Psoriazisul de rebound este adesea instabil și poate fi pustulos

Factori psihologici

Anxietatea și stresul pot exacerba psoriazisul la persoanele predispuse

(AINS = medicament antiinflamator nesteroidian; TNF-a = factor de necroză tumorală alfa)

Modificările histologice ale psoriazisului sunt prezentate în Figura 28.31. Principalele caracteristici sunt:

hiperproliferarea keratinocitelor și diferențierea anormală, ducând la reținerea nucleilor în stratul cornos

inflamație, cu un infiltrat limfocitar al celulelor T și eliberare de citokine și molecule de adeziune, cum ar fi interleukine, TNF-a și molecula de adeziune intercelulară (ICAM)-1

modificări vasculare, cu tortuozitatea vaselor buclei capilare dermice și eliberarea de mediatori, cum ar fi factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF).

Evenimentul inițiator este necunoscut; în timp ce hiperproliferarea a fost considerată pasul principal, aceasta nu a fost confirmată și poate fi, de fapt, secundară inflamației sau modificărilor vasculare.

Proliferarea celulară dezordonată este reflectată de o creștere a indicelui mitotic și a apoptozei keratinocitelor și limfocitelor T în plăcile psoriazice. Timpul de tranzit pentru migrarea keratinocitelor, de la stratul bazal la scurgerea din stratul cornos, este scurtat de la aproximativ 28 la 5 zile, astfel încât celulele imature ajung prematur în stratul cornos. Rata de proliferare este, de asemenea, mai puțin semnificativ crescută în pielea nelezională. În mod similar, chiar și unghiile neafectate clinic ale pacienților cu psoriazis cresc mai repede decât cele ale martorilor.

Interesant este că asocierea HLA, eficacitatea imunosupresoarelor și dezvoltarea psoriazisului la primitorii de transplant de celule stem hematopoietice de la donatori cu psoriazis susțin o patogeneză imună, dar mecanismele și secvența evenimentelor sunt neclare.

Caracteristici clinice

Psoriazisul are mai multe prezentări diferite (Fig. 28.32).

Parakeratoza

Hipercheratoza

Micro-abces

Subțierea plăcii supra-papilare

Ansele capilare dilatate și sinuoase Îngroșarea neregulată a epidermei

Dermic superior

infiltrat de limfocite T

Fig. 28.32 Psoriazis. [A] Psoriazisul cronic în plăci, cel mai proeminent pe suprafețele extensoarelor. [B] Afectarea unghiei, cu pitting grosier și separare de placa unghiei (onicoliza). C] Psoriazisul gutat în urma unei infecții streptococice a gâtului. [D[Psoriazis eritrodermic.

Psoriazisul în plăci

Aceasta este cea mai frecventă prezentare și, de obicei, reprezintă o boală mai stabilă. Leziunea tipică este o placă eritematoasă ridicată, bine delimitată, de dimensiuni variabile (Fig. 28.32A). În cazul bolilor netratate, solzii de argint/alb sunt evidente și mai evidente la răzuirea suprafeței. Cele mai comune locuri sunt suprafețele extensoare, în special coatele și genunchii, și partea inferioară a spatelui. Altele includ:

Scalp: implicarea este observată la aproximativ 60% dintre pacienți. De obicei, plăcile solzoase eritematoase, ușor de palpabil, sunt evidente în scalpul care poartă părul și există o demarcație clară la marginea părului sau dincolo. Afectarea occipitală este frecventă și dificil de tratat. Mai rar, descuamarea fină difuză poate fi prezentă și dificil de distins de dermatita seboreică. Implicarea altor „locuri seboreice", cum ar fi sprâncenele, pliurile nazolabiale și zona pre-sternală, nu este neobișnuită și din nou poate fi confundată cu dermatita seboreică. Căderea temporară a părului poate apărea, dar căderea permanentă este neobișnuită.

Unghiile: afectarea este frecventă, cu „pitting degetar", onicoliză (separarea unghiei de patul unghial, Fig. 28.32B), hipercheratoză subunguală și afectare periunguală (p. 1250).

Flexuri: psoriazisul despicăturii natale și submamare și pliuri axilare este de obicei simetric, eritematos și neted, fără scuamă.

Palme: psoriazisul palmelor poate fi greu de distins de eczemă.

Psoriazisul gutat

Aceasta este cel mai frecvent la copii și adolescenți și este adesea prezentarea inițială (Fig. 28.32C). Este frecvent asociat cu HLA Cw6. Se poate prezenta la scurt timp după o infecție streptococică a gâtului și evoluează rapid. Leziunile individuale sunt în formă de picături, mici (de obicei mai mici de 1 cm în diametru), eritematoase, solzoase și numeroase. Un episod de psoriazis guttat poate disparea spontan sau cu tratament topic în câteva luni, dar fototerapia UVB este adesea necesară și este foarte eficientă. Psoriazisul guttat anunță adesea apariția psoriazisului în plăci la vârsta adultă.

Psoriazis eritrodermic

Psoriazisul eritrodermic generalizat este o urgență medicală (fig. 28.32D).

Psoriazisul pustular

Psoriazisul pustular poate fi generalizat sau localizat. Psoriazisul pustular generalizat este mai puțin frecvent, instabil și pune viața în pericol. Adesea va apărea în contextul bolii plăcilor, iar debutul este de obicei brusc, cu un număr mare de mici pustule sterile pe fond eritematos, deseori contopindu-se în foi, cu valuri de noi pustule în zilele următoare. Pacientul este de obicei febril și bolnav sistemic, iar acest lucru trebuie tratat ca o urgență medicală (p. 1264). Psoriazisul pustular localizat al palmelor și tălpilor (pustuloza palmoplantară) este mai frecvent, cronic și strâns asociat cu fumatul; pustulele mici, sterile și eritemul se dezvoltă și se rezolvă cu pigmentare și descuamare (p. 1250). Poate să apară și o formă localizată de pustuloză sterilă de câteva degete (acropustuloză). Nu este clar dacă aceste forme localizate de pustuloză sunt cu adevărat psoriazice.

Artropatie

Între 5% și 10% dintre persoanele cu psoriazis dezvoltă o artropatie inflamatorie, care poate lua o serie de modele (pp. 1250 și 1109).

Evaluare și investigații

Biopsia nu este necesară în cazurile tipice, dar poate fi efectuată dacă există dubii de diagnostic. Un screening de infecție, în special un tampon de gât pentru streptococ, poate fi informativ în psoriazisul guttat. Evaluarea impactului asupra vieții (de exemplu, folosind Indexul calității vieții pentru dermatologie sau DLQI) și severitatea psoriazisului (de exemplu, folosind Indexul zonei și severității psoriazisului sau PASI) (p. 1251) este esențială. Evaluarea reumatologică trebuie efectuată dacă pacientul prezintă simptome sau semne articulare. Datorită asocierii psoriazisului cu rezistența la insulină, trebuie evaluați factorii de risc cardiovascular (p. 805). Testarea HIV trebuie luată în considerare în psoriazisul sever sau recalcitrant.

management

Consilierea pacientului cu privire la diagnostic și management este esențială. Psoriazisul poate avea un impact major asupra tuturor aspectelor vieții (muncă, școală, timp liber, relații personale și stima de sine) și acest lucru nu trebuie subestimat. De asemenea, este necesară reasigurarea, deoarece afecțiunea nu pune viața în pericol. Trebuie oferite sfaturi privind reducerea factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare (renuntarea la fumat, reducerea consumului de alcool, exercitii fizice adecvate si un indice de masa corporala normal). Pacienții trebuie să fie implicați în propriul management, deoarece boala este de obicei cronică, iar profilul beneficiu/risc al tratamentelor trebuie discutat și adaptat individual. Punctul final al tratamentului trebuie, de asemenea, discutat, deoarece eliminarea completă a bolii poate să nu fie practică sau adecvată, iar pacienții variază considerabil în ceea ce privește cerințele lor de tratament. Trebuie luate în considerare amploarea bolii și impactul asupra calității vieții. Respectarea pacientului cu terapiile topice și sistemice este esențială și depinde de practicile tratamentului.

Abordarea tratamentului urmează, în general, o progresie treptată, așa cum este rezumată în Caseta 28.29. Categoriile de tratament sunt prezentate în Caseta 28.30. Dacă tratamentul

topic este insuficient, atunci fototerapia UVB sau PUVA ar trebui să fie de obicei următorul pas. Dacă pacientul continuă să aibă boală activă sau recidivă precoce, atunci adăugarea de retinoid sistemic (de obicei acitretină) sau utilizarea de imunosupresoare, cum ar fi metotrexatul ca primă alegere, atunci

EBM 28.29 Evaluarea și managementul psoriazisului

„Accesul la informații și servicii adecvate trebuie facilitat pentru pacienții cu psoriazis.

Severitatea și impactul bolii trebuie evaluate.

Artrita asociată trebuie evaluată și gestionată.

Comorbiditățile, cum ar fi riscul cardiovascular, trebuie abordate.

Terapiile topice sunt de primă linie, urmate de tratamente de linia a doua și a treia (vezi mai jos).

Corticosteroizii topici trebuie utilizați în siguranță.

Pentru mai multe informații: www.nice.org.uk

www.sign.ac.uk

Categoriile de tratament în psoriazis

Agenți topici

Emolienți, gudron, ditranol, agoniști ai vitaminei D, retinoizi, corticosteroizi

Foto(chimio)terapii

UVB, PUVA, (laser excimer)

Agenți sistemici

Retinoizi

Imunosupresoare, de exemplu metotrexat, ciclosporină, micofenolat, hidroxicarbamidă

Imunomodulatori, de exemplu esteri ai acidului fumaric

Imunosupresoare biologice, de exemplu infliximab, etanercept, adalimumab

Îngrijire intensivă pentru pacienți internați sau de zi

Agenți topici și foto(chimio)terapii sub supraveghere medicală

pot fi luate în considerare ciclosporină, micofenolat de mofetil sau hidroxicarbamidă. În boala severă, care nu răspunde, esteri ai acidului fumaric sau terapii biologice, cum ar fi antagoniştii de TNF-a, interleukinei (IL)-12 sau IL-23, pot fi necesari (p. 1102).

Managementul individualizat este esențial. De exemplu, un pacient cu psoriazis în plăci localizat pe coate, genunchi și sacru ar trebui să răspundă numai la tratament topic, în timp ce un pacient cu psoriazis guttat este probabil să aibă nevoie de fototerapie ca abordare de primă linie din cauza dificultăților în aplicarea topică a medicamentelor în boala extinsă. Un pacient cu psoriazis în plăci cronice extins și artropatie semnificativă ar fi mai potrivit pentru un medicament sistemic, cum ar fi metotrexatul, decât fototerapie, care ar fi puțin probabil să amelioreze simptomele articulare.

Pitiriazisul roze

Acesta este un exantem acut, autolimitat, care afectează în special adulții tineri și apare în întreaga lume, cu o ușoară predominanță feminină. Apare de obicei primăvara și vara, deși nu a fost identificat niciun agent infecțios și etiologia acestuia este necunoscută.

Caracteristici clinice și management

Pitiriazisul rosea se caracterizează prin apariția unui „petic herald", o leziune ovală (1-2 cm) cu un centru central roz (de culoare somon), o periferie mai închisă și un guler caracteristic de solz. Este urmată 1-2 săptămâni mai târziu de o erupție papulosquamoasă larg răspândită, care este de obicei aranjată într-un model simetric de „pom de Crăciun" pe trunchi. Leziunile individuale au, de asemenea, un guler de solzi. Poate apărea o variantă inversă cu afectare la îndoire. Afectarea mucoasei este rară. Există un mic risc de recidivă. Ameliorarea simptomatică poate fi obținută cu emolienți și steroizi topici ușori. Hiperpigmentarea post-inflamatoare poate apărea, în special la tipurile de piele mai închisă la culoare.

Alte cauze ale unei erupții cutanate eritematoase papulosquamoase

Sifilisul secundar (p. 419), pitiriazisul versicolor (p. 1280) și infecția fungică cu Tinea corporis (p. 1279) pot provoca toate o erupție cutanată eritematoasă papulosquamoasă și trebuie luate în considerare în diagnosticul diferențial.

Pitiriazisul liquenoid cronic

Acest lucru este rar, dar apare de obicei în primele trei decenii de viață. Etiologia este neclară, dar starea face parte dintr-un spectru și se remite spontan. Varietatea mai acută (pityriasis lichenoides et varioliformis acuta, PLEVA) se prezintă ca culturi de papule care evoluează rapid cu necroză centrală, fiecare atac durând până la 3 luni. Varietatea mai cronică se prezintă ca o erupție persistentă, larg răspândită, solzoasă. În mod caracteristic, leziunile sunt papule maronii cu o solză asemănătoare mica („fulg de porumb"). Condiția fluctuează, dar poate persista luni sau ani. Emolienții, steroizii topici și eritromicina orală pe

termen lung pot fi ocazional de ajutor. Fototerapia UVB sau PUVA este de obicei eficientă, deși recidivele sunt mari.

Erupții de droguri

Este esențial să se ia în considerare o cauză de droguri la oricine se prezintă cu o erupție eritematoasă maculopapulară sau papulosquamoasă, iar un istoric atent al medicamentului este critic (p. 1303). Pot apărea exfoliere („peeling”) și hiper- sau, mai rar, hipopigmentare post-inflamatoare.

LICHEN PLANUS ȘI ERUPȚII LICHENOIDE

Lichen plan

Lichenul plan apare la nivel mondial; se prezintă de obicei ca o erupție cutanată pruriginoasă și pot fi implicate mucoasa, părul și unghiile.

Etiologie și patologie

Cauza este necunoscută; a fost luat în considerare un declanșator viral, dar nu a fost fundamentat. Se suspectează o patogeneză autoimună, întrucât există o asociere cu boala inflamatorie intestinală, ciroza biliară primară, hepatita autoimună, hepatita B și C, alopecia areata, miastenia gravis (p. 1226) și timomul, și există asemănări cu boala grefă contra gazdă (GVHD, p. 17). O reacție imună la antigen necunoscut este plauzibilă. Lichenul plan poate apărea ocazional în familii și au fost propuse posibile asocieri HLA, deși nu există un model clar de moștenire. Există modificări histologice caracteristice, cu hipercheratoză, degenerare celulară bazală și un infiltrat de limfocite T greu, sub formă de bandă, în dermul papilar, cu afinitate pentru epidermă (epidermotropism). Joncțiunea dermo-epidermică are un aspect de „dinți de ferăstrău”.

Caracteristici clinice

Lichenul plan apare la ambele sexe și la orice vârstă, deși de obicei între 30 și 60 de ani. Se prezintă în general pe membrele distale, cel mai frecvent pe aspectele îndoite ale încheieturilor și antebrațelor (Fig. 28.33), și pe partea inferioară a spatelui. Este intens mâncărime, iar leziunile sunt papule poligonale, strălucitoare, cu vârful plat, cu o rețea caracteristică de dantelă fină, albă la suprafață (striile lui Wickham). Pot apărea noi leziuni la locurile de traumatism cutanat (fenomenul Kobner) și

erupția cutanată poate deveni generalizată. Leziunile individuale pot dura mai multe luni și pot deveni hipertrofice și modificate prin zgâriere, în special la nivelul picioarelor inferioare. Erupția se remite de obicei peste luni, dar poate deveni cronică, în special cu boala hipertrofică. Schimbarea pigmentară post-inflamatoare este frecventă, în special la tipurile de piele mai închisă la culoare. Afectarea mucoaselor apare la 30-70% dintre pacienti, de obicei sub forma unei retele de striuri albe, dantelate pe mucoasa bucala (p.

1250) si limba. Aceste modificări orale sunt adesea asimptomatice și trebuie căutate la examinare. De asemenea, pot fi afectate suprafețele genitale și alte mucoase (pag. 416 și 418). Implicarea unghiei apare în aproximativ 10% și poate varia de la crestatura longitudinală la o distrofie distructivă a unghiei, cicatrici (pterigion) și pierderea unghiei (p. 1298). Afectarea scalpului se prezintă de obicei ca o alopecie cicatricială inflamatorie, adesea cu smocuri de fire de păr reziduale. Prezentarea clasică a lichenului plan este inconfundabilă, dar mai puțin frecvente, variantele atipice, care includ tipurile inelare, atrofice, actinice, liniare, buloase, foliculare, pigmentate și ulcerative, pot constitui o provocare diagnostică.

Diagnostic

O biopsie a pielii trebuie efectuată dacă există dubii de diagnostic. Trebuie luată o anamneză atentă a medicamentului deoarece, deși prezentarea clasică a lichenului plan este de obicei „idiopatică", principala diferență este o reacție lichenoidă indusă de medicament (vezi mai jos). Alte diagnostice diferențiale includ psoriazisul, pitiriazisul rosea, pitiriazisul lichenoid cronic și sifilisul secundar. Trebuie luate în considerare screening-ul pentru boala de bază, cum ar fi hepatita.

management

Afecțiunea este de obicei autolimitată, deși rar, în special cu lichenul plan oral, poate persista ani de zile. Tratamentul este simptomatic și corticosteroizii locali puternici (topic, cu ocluzie sau prin injectare pentru boala hipertrofică, sau ca clătire orală pentru afectarea bucală) pot ajuta la mâncărimea intensă; Cursuri scurte de corticosteroizi sistemici sunt uneori necesare pentru boala extinsă. UVB, PUVA sau UVA1 pot fi benefice și, pentru boli recalcitrante, pot fi necesare retinoizi sau imunosupresoare precum ciclosporina. Există un risc scăzut, dar semnificativ de transformare malignă, în cazul bolilor orale și genitale persistente, astfel încât tratamentul activ, supravegherea și renunțarea la fumat sunt importante.

Erupții lichenoide

Reacțiile lichenoide induse de medicamente care sunt dificil de distins clinic și histologic de lichenul plan idiopatic sunt importante de identificat. Vinovații sunt aurul, chinina, inhibitorii pompei de protoni, sulfonamidele, penicilamina, antimalaricele, medicamentele antituberculoase, diureticele tiazidice, Ş-blocantele, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), AINS, sulfonilureele, litiu și coloranții în dezvoltatori de culoare.1444, p.28.

Boala grefă contra gazdă

În stadiul acut al bolii grefă-versus-gazdă (GVHD, p. 1017), există o dermatită distinctă asociată cu hepatita. După aproximativ 3 luni, GVHD cronică se poate prezenta cu o erupție

lichenoidă pe palme, tălpi, față și trunchi. Îngroșarea progresivă a pielii sclerodermatoase poate duce la contracturi și mobilitate limitată.

URTICARIA

Urticaria („urticarie”) este cauzată de edem dermic localizat secundar unei creșteri temporare a permeabilității capilare. Dacă edemul implică straturi subcutanate sau submucoase, se utilizează termenul de angioedem. Urticaria acută poate fi asociată cu angioedem al buzelor, feței, limbii, gâtului și, rar, respirație șuierătoare, dureri abdominale, dureri de cap și chiar anafilaxie (p. 91).

Urticaria prezentă mai puțin de 6 săptămâni este considerată a fi acută și cronică dacă persistă mai mult de 6 săptămâni. Bunăstarea individuală durează mai puțin de 24 de ore; dacă persistă, vasculita urticariană trebuie luată în considerare. Clarificarea duratei poate fi realizată prin trasarea în jurul valorii de bunăstare și reevaluarea 24 de ore mai târziu.

Înregistrarea istoricului ar trebui să cerceteze cauzele posibile (Caseta 28.31). Declanșatorii fizici pot fi, de asemenea, evaluați în testarea provocării, cum ar fi provocarea dermografismului sau testarea presiunii. Investigarea istoricului familial este importantă în angioedem. Examinarea poate fi neremarcabilă sau slăbirile pot fi evidente (Fig. 28.34).

Degranularea mastocitelor și eliberarea histaminei și a altor mediatori vasoactivi stă la baza urticariei (Fig. 28.35). Urticarie cronică spontană (denumită anterior „idiopatică cronică” sau „obișnuită cronică”

Urticarie acută și cronică

Autoimun: datorită anticorpilor care leagă receptorul IgE de pe mastocite

Alergeni: în alimente, medicamente și inhalante

Droguri: (vezi Caseta 28.44, p. 1304)

Contact: de exemplu latex, saliva animală

Fizice: ex. căldură, frig, presiune, soare, transpirație, apă

Infecție: de exemplu paraziți intestinali

Altele: de exemplu lupus eritematos sistemic (LES), sarcina

Idiopatic: urticarie cronică spontană și angioedem

Vasculita urticariană

Hepatita B

SLE

Investigatii

Investigațiile ar trebui să fie ghidate de istoric și cauze posibile, dar sunt adesea negative, în special în urticaria acută. Unele sau toate dintre următoarele pot fi adecvate:

hemoleucograma completă: eozinofilie în infecția parazitară sau cauza medicamentelor

viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH) sau vâscozitatea plasmatică: crescută în vasculită

uree și electroliți, teste ale funcției tiroidiene și hepatice, studii ale fierului: pot dezvălui o tulburare sistemică de bază

IgE totală și IgE specifice la posibili alergeni: de exemplu crustacee, arahide, acarieni de praf de casă

factor antinuclear: pozitiv în lupusul eritematos sistemic (LES) și adesea pozitiv în vasculita urticariană

Fig. 28.34 Urticarie. Eritemul, care reflectă vasele dermice dilatate și edemul (cu edem dermic superior care ascunde eritemul central) sunt evidente. Rețineți absența modificărilor epidermice.

nivelurile complementului C3 și C4: dacă acestea sunt scăzute din cauza consumului de complement, trebuie măsurată activitatea inhibitorului C1 esterazei

biopsie cutanată: dacă se suspectează vasculită urticariană

teste de provocare: pentru a confirma urticaria fizică.

management

Îndepărtarea sau tratamentul oricărui declanșator este esențială, deși acest lucru poate să nu fie identificat în majoritatea cazurilor. Urticaria poate fi precipitată de aspirina, AINS, codeină și opioide și este recomandabil să se sugereze alternative precum paracetamolul. În urticaria cronică, antihistaminicele non-sedative, precum fexofenadina, loratadina sau cetirizina, sunt de obicei benefice. Dacă, după 2 săptămâni, nu există răspuns, trebuie utilizat un antihistaminic alternativ nesedativ și adesea se adaugă un blocant H2, cum ar fi cimetidina sau ranitidina. Se pot adăuga stabilizatori ai mastocitelor sau antagoniști ai receptorilor de leucotriene, cum ar fi montelukast, pentru o boală mai recalcitrantă. Pentru

urticaria cronică, fototerapia UVB în bandă îngustă este valoroasă. Corticosteroizii sistemici sunt prescriși pe scară largă pentru urticarie, dar adesea trebuie utilizați în doze mari și sunt adecvați doar pentru cure scurte ocazionale. Pacienții cu antecedente de anafilaxie care pune viața în pericol, cum ar fi alergia la arahide sau la înțepătura de viespe, trebuie să aibă un kit de injecție cu adrenalină (epinefrină) autoadministrat. Managementul anafilaxiei și angioedemului ereditar este discutat la paginile 92 și 94.

BOLI BULOASE

Formarea veziculelor poate apărea la orice nivel al pielii și, ca atare, există o varietate de prezentări diferite, în funcție de defectul de bază și de nivelul de implicare. Cunoștințele noastre despre bazele moleculare ale multor tulburări de vezicule au avansat considerabil pe măsură ce ajungem să înțelegem procesele celulelor cutanate.

histamina

Mediatori inflamatori prostaglandine leucotriene citokine chimiotactice pentru eozinofile și neutrofile

Heparină 5-hidroxitriptamină proteaze

Creșterea
permeabilității capilare

Scorul de severitate a bolii pentru necroliza epidermică toxică (TEN): SCORTEN

Vârsta > 40 de ani

Frecvența cardiacă > 120 bătăi/min

Cancer sau malignitate hematologică

Suprafața corporală implicată > 10%

Uree din sânge > 10 mmol/L (28 mg/dL)

Bicarbonat seric < 20 mmol/L (20 meq/L)

Glicemia > 14 mmol/L (252 mg/dL)

Ratele de mortalitate

0-1 factor prezent = 3%

2 factori = 12%

3 factori = 35%

4 factori = 58%

> 5 factori = 90%

adeziune. Studiile asupra tulburărilor genetice rare de vezicule, în special epidermoliza buloasă, care apar la naștere (caseta 28.32) au facilitat acest lucru. Această secțiune se concentrează asupra bolilor primare de piele cu vezicule.

Necroliza epidermică toxică

Necroliza epidermică toxică (NET) este o urgență medicală, deoarece veziculele mucocutanate extinse sunt asociate cu o rată ridicată a mortalității. Este de obicei indusă de medicamente (vezi Caseta 28.44, p. 1304), în special de anticonvulsivante, sulfonamide, sulfoniluree, AINS, alopurinol și terapia antiretrovială. De obicei, la 1-4 săptămâni de la începerea tratamentului, pacientul se simte rău sistemic și deseori are pirexie și se dezvoltă eritem și vezicule, inițial pe trunchi, dar care afectează rapid toată pielea. Foile de vezicule se unesc și se denudează, iar pielea subiacentă este dureroasă și eritematoasă (Fig. 28.36). Afectarea mucoasei și formarea de vezicule sunt obișnuite. Un scor de severitate a bolii (caseta 28.33) este utilizat pentru a prezice rezultatul. Diagnosticul diferenţial principal este SSSS (p. 1276), deși diagnosticul este de obicei evident la un pacient adult cu un medicament vinovat. Tăierea pielii permite diagnosticarea precoce și este preferată biopsiei cutanate cu grosime completă în stadiul acut.

Identificarea și întreruperea medicamentului cauzator sunt esențiale. Îngrijirea intensivă într-o secție de dermatologie dedicată sau într-o unitate de terapie intensivă sau de arsuri este de o importanță capitală. Tratamentul este de susținere, cu pansamente sterile obișnuite și emolienți, atent

Fig. 28.36 Necroliza epidermolitică toxică. Observați eritemul extins, edemul și pierderea epidermică secundară carbamazepinei.

Bastuji-Garin S, și colab. J Invest Dermatol 2000; 115:149-153.

Imunoglobulina intravenoasa (IgIV) pt

~ * necroliza epidermică toxică

„Tratamentul TEN implică oprirea cauzelor probabile de droguri și managementul de susținere. Deși uneori este utilizat, nu există dovezi bune privind beneficiul IgIV. Sunt necesare studii randomizate ale unor astfel de intervenții.

• Huang YC, et al. Br J Dermatol 2012; 167:424-432.

Pentru mai multe informații: www.cochrane.org/cochrane-reviews

atenţie la echilibrul lichidelor și monitorizarea pentru infecție. Implicarea uretrale și oculare este frecventă și trebuie căutată și tratată simptomatic, deoarece cicatricile oculare și uretrale la supraviețuitori pot fi problematice. Sepsisul și insuficiența multi-organă sunt riscuri majore. Corticosteroizii sistemici sunt contraindicați, deoarece sunt asociați cu o mortalitate crescută. Au fost studiate imunoglobulinele intravenoase, dar nu există dovezi bune pentru îmbunătățirea rezultatelor (caseta 28.34).

Boli imunobuloase

Vârsta pacientului poate fi informativă în cazul suspiciunii de boală imunobuloasă (Caseta 28.35). Investigația cheie este o biopsie eliptică prelevată de pe marginea unei vezicule recente (caseta 28.36). Proba este înjumătățită și jumătate pusă în formol pentru histologie ulterioară, în timp ce cealaltă este trimisă proaspătă pentru imunofluorescență directă. De asemenea, serul trebuie trimis pentru imunofluorescență indirectă în cazul suspiciunii de boală imunobuloasă (p. 1255). Câteva dintre aceste tulburări de vezicule sunt asociate cu boli de bază, care ar trebui luate în considerare. Mulți pacienți vor necesita imunosupresie. Lichidul blister trebuie trimis întotdeauna pentru cultură pentru a exclude infecția virală sau bacteriană.

Pemfigoid bulos

Pemfigoidul bulos (BP) este cea mai frecventă boală imunobuloasă și apare la nivel mondial. Este o boală a vârstnicilor, cu vârsta medie de debut de 65 de ani; bărbații și femelele sunt afectați în mod egal. O gamă de

se dezvoltă autoanticorpi, cei mai bine caracterizaţi fiind anticorpii BP-230 şi BP-180, direcţionaţi împotriva antigenilor BP hemi-desmosomal, BPAg-1 (intracelular) şi respectiv BPAg-2 (colagen transmembranar tip XVII). Legarea anticorp-antigen inițiază activarea și inflamația complementului, afectarea hemi-desmozomală și, în consecință, veziculele subepidermice.

Caracteristici clinice și diagnostic

Există adesea un prodrom prelungit al unei erupții cutanate cu mâncărime, urticate, eritematoase, înainte de dezvoltarea bulelor tensionate (Fig. 28.37A). Milia se poate dezvolta din cauza rupturii membranei bazale. Afectarea mucoasei este mai puțin frecventă. Histologia prezintă vezicule subepidermice cu un infiltrat inflamator bogat în eozinofile. Imunofluorescența directă demonstrează prezența IgG și C3 la membrana bazală (Fig. 28.37B). Imunofluorescența indirectă poate prezenta titruri pozitive ale anticorpilor anti-epidermici circulanți. Distincția de epidermoliza buloasă dobândită necesită studii de imunofluorescență folosind serul pacientului pe pielea despicată de sare. În BP,

imunoreactanții se localizează pe partea epidermică (hemi-desmozomul) a pielii despicate, în timp ce în epidermoliza buloasă dobândită se localizează la baza sciziunii (colagen tip VII/fibrile de ancorare).

management

Steroizii topici foarte puternici la toate locurile pot fi suficienți la pacienții vârstnici fragili (caseta 28.37). Tetraciclinele, precum doxiciclina, au un rol important și pot limita utilizarea corticosteroizilor sistemici. Cu toate acestea, majoritatea necesită corticosteroizi sistemici, adesea combinați cu azatioprină. Există dovezi care susțin utilizarea imunoglobulinei intravenoase ca terapie care economisește steroizi în TA. Condiția se arde adesea în câțiva ani.

EBM 28.37 Tratamentul pemfigoidului bulos

„Corticosteroizii topici foarte puternici sunt eficienți. Cu toate acestea, în cazul bolilor extinse, aplicațiile de către pacienți sau îngrijitori pot fi dificile. Dacă sunt necesari corticosteroizi sistemici, nu există, în general, niciun avantaj în utilizarea unor doze mai mari de 0,75 mg/kg/zi de prednisolon.

• Kirtschig G, et al. Intervenții pentru pemfigoid bulos. Baza de date Cochrane de revizuiri sistematice, 2010, numărul 10. Art. nr.: CD002292.

Pemfigus

Pemfigusul este mai puțin frecvent decât TA și pacienții sunt de obicei mai tineri. În mod obișnuit, se dezvoltă autoanticorpi IgG1 și IgG4, direcționați împotriva desmogleinelor-1 și 3, care rezultă în vezicule intra-epidermice. Cauzele secundare sunt medicamentele (de exemplu penicilamina sau captopril) și malignitatea subiacentă („pemfigus paraneoplazic"). Pemfigusul foliaceus este o formă foarte superficială, în care anticorpii sunt direcționați numai împotriva desmogleinei-1 și afectează doar epiderma cea mai superficială.

Caracteristici clinice și diagnostic

Pielea și mucoasele sunt de obicei implicate, deși boala poate fi limitată doar la mucoase, care pot fi grav afectate. Datorită nivelului mai ridicat de despicare în interiorul epidermei, veziculele sunt flasce, se rup ușor și adesea nu se văd intacte. Eroziunile sunt frecvente, iar semnul Nikolsky este pozitiv. Trunchiul este de obicei afectat. Condiția este asociată cu morbiditate și mortalitate semnificativă. Histologia evidențiază vezicule intraepidermice și acantoliză, cu imunofluorescență directă pozitivă. Titrurile autoanticorpilor epidermici circulanți pot fi, de asemenea, utilizate pentru a monitoriza activitatea bolii. Investigațiile ar trebui să descopere boli autoimune asociate sau malignitate dacă se suspectează pemfigus paraneoplazic.

management

Pemfigusul este mai greu de controlat decât TA și sunt de obicei necesari corticosteroizi sistemici în doze mari. Azatioprina, ciclofosfamida și imunoglobulinele intravenoase pot fi utilizate ca agenți de economisire a steroizilor. Adesea, este necesar un tratament pe termen lung pentru a preveni recidiva.

Dermatita herpetiformă

Dermatita herpetiformă (DH) este o tulburare autoimună de vezicule care este puternic asociată cu intoleranța la gluten. Mai puțin de 10% dintre persoanele cu boală celiacă dezvoltă DH, deși aproape toți pacienții cu DH au dovezi de atrofie parțială a vilozității la investigație, chiar dacă sunt asimptomatici (p. 881). Patogenia este necunoscută.

Veziculele sau veziculele intacte nu sunt adesea văzute, deoarece starea este atât de pruriginoasă încât excoriațiile pe suprafețele extensoare ale brațelor, genunchilor, feselor, umerilor și scalpului pot fi singurele semne.

Se observă histologic vezicularea subepidermică în papilele dermice și un infiltrat bogat în neutrofile și eozinofile. Imunofluorescența directă arată IgA granulară în dermul papilar. Anticorpii anti-endomiziali și transglutaminaza tisulară trebuie evaluați, iar biopsia jejunală trebuie efectuată dacă este indicată. O dietă fără gluten poate fi suficientă, dar, dacă nu, afecțiunea este de obicei foarte sensibilă la dapsonă.

Boala IgA lineară

Aceasta apare la copii (boala buloasă cronică a copilăriei) și la adulți și este de obicei autolimitată, deși poate fi activă timp de câțiva ani. Medicamentele, în special vancomicina, sunt o cauză secundară. Vesiculele pot apărea pe pielea eritematoasă, urticată sau cu aspect normal în alt mod și formează adesea o configurație inelară la marginea leziunii: „groaie de bijuterii” (herpetiforme) și „șir de margele” (anulare/policiclice). Implicarea mucoasei este frecventă și inputul oftalmologic important, deoarece cicatricile pe termen lung reprezintă un risc. IgA liniară este observată la membrana bazală prin imunofluorescență directă și se localizează fie pe acoperișul, fie pe podeaua pielii despicate de sare. Dapsona, sulfapiridina, prednisolonul, colchicina sau imunoglobulina intravenoasă pot fi eficiente.

Epidermoliza buloasă dobândită

Această boală cronică de vezicule afectează pielea și mucoasele și poate fi dificil de distins de alte boli imunobuloase de vezicule. Este cauzată de un anticorp IgG la colagenul de tip VII, care provoacă vezicule subepidermice și un infiltrat inflamator mixt. Adesea veziculele urmează traumei, iar milia se dezvoltă. Afecțiunea poate fi asociată cu boli inflamatorii intestinale, artrită reumatoidă, mielom multiplu și

Porfiria cutanată tarda și pseudoporfiria

Aceste afecțiuni pot provoca, de asemenea, vezicule (vezi Casetele 28.9 și 28.44, pp. 1260 și 1304).

TULBURĂRI DE PIGMENTARE

Scăderea pigmentării

Tulburările care provoacă hipopigmentare și/sau depigmentare includ:

vitiligo

albinism

pitiriazis alba: zone depigmentate ale feței, în special la copii, cu sau fără solzi și de obicei considerate a fi eczematoase

pitiriazis versicolor (p. 1280): poate apărea hipopigmentare sau, mai rar, hiperpigmentare

hipomelanoza gutată idiopatică: multiple zone mici de depigmentare care apar în pielea expusă cronic la soare

rar, fenilcetonurie (p. 449) și hipopituitarism.

Vitiligo

Vitiligo este o afecțiune dobândită care afectează 1% din populația lumii. Pierderea focală a melanocitelor are ca rezultat dezvoltarea unor plasturi de hipopigmentare. Un istoric familial pozitiv de vitiligo este relativ frecvent la cei cu boală extinsă, iar acest tip este asociat și cu alte boli autoimune. Traumele și arsurile solare pot (prin fenomenul Kobner) să precipite apariția vitiligoului. Patogenia este neclară și, în timp ce melanocitele pot fi ținta unui atac autoimun mediat de celule, nu se știe de ce sunt afectate doar zonele focale.

Caracteristici clinice

Vitiligo generalizat este adesea simetric și implică mâinile, încheieturile, genunchii și gâtul, precum și zonele din jurul

Fig. 28.38 Vitiligo. Pete localizate simetrice de piele depigmentată.

orificiile corpului (Fig. 28.38). De asemenea, părul scalpului, barba, sprâncenele și genele se pot depigmenta. Vitiligo segmentar este limitat la o parte a corpului, dar nu neapărat un dermatom. Petele de depigmentare sunt bine definite, iar la caucazieni pot fi înconjurate de

hiperpigmentare. Pigmentul perifolicular pete poate fi observat în cadrul depigmentării și este adesea primul semn de repigmentare. Senzația în peticele depigmentate este normală (spre deosebire de lepra tuberculoidă, p. 347). Examinarea cu lumină a lemnului sporește contrastul dintre pielea pigmentată și cea nepigmentată. Cursul este imprevizibil, dar majoritatea patch-urilor rămân statice sau se măresc; câteva repigment spontan.

management

Protejarea plasturilor de expunerea excesivă la soare cu îmbrăcăminte sau protecție solară poate fi utilă pentru a evita arsurile solare. Cosmeticele de camuflaj pot fi benefice, în special pentru cei cu piele întunecată, la fel ca corticosteroizii topici puternici. Se poate folosi fototerapie cu UVB de bandă îngustă sau PUVA. UVB în bandă îngustă este cel mai eficient tratament repigmentar disponibil pentru vitiligo generalizat, dar chiar și cursurile foarte prelungite nu produc adesea un rezultat satisfăcător. Absența leucotrihiei (părul alb în zona vitiligo) și un model tricrom (trei culori - culoarea normală a pielii, hipopigmentare și depigmentare) sunt caracteristici de prognostic bun. Vitiligo de pe față, trunchi și membrele proximale este mai probabil să răspundă decât cel de pe mâini și picioare. Transferul autolog de melanocite, folosind o gamă largă de tehnici, inclusiv grefe cu piele despicată și grefe pe acoperiș cu vezicule, este uneori utilizat pe pielea receptorului dermabradat.

Impactul vitiligo diferă semnificativ între populații. În subcontinentul indian, efectele sunt mai ușor perceptibile decât la indivizii cu pielea palidă din nordul Europei. Depigmentarea este observată și în boala Hansen (lepră), ceea ce înseamnă că persoanele cu vitiligo sunt adesea stigmatizate.

Albinism oculocutanat

Albinismul rezultă dintr-o serie de anomalii genetice care duc la reducerea biosintezei melaninei în piele și ochi; numărul de melanocite este normal (spre deosebire de vitiligo). Albinismul este de obicei moștenit ca o trăsătură autosomal recesivă și există mai multe tipuri și prezentări diferite.

Albinismul de tip 1 se datorează unui defect al genei tirozinazei, al cărei produs limitează viteza în producerea de melanină. Indivizii afectați au o absență aproape completă a pigmentului în piele și păr la naștere, cu o piele palidă și păr alb, și eșec în producția de melanină în iris și retină. Pacienții au fotofobie, vedere slabă care nu poate fi corectată prin refracție, nistagmus rotativ și strabism alternant asociat cu anomalii în decusația fibrelor nervoase din tractul optic.

O a doua formă de albinism se datorează unui defect al genei P, care codifică o proteină a canalului ionic din melanozom. Pacienții pot avea o reducere semnificativă a melaninei în piele și în ochi, dar pot fi afectați mai ușor decât albinoșii de tip 1. Stabilirea subtipului de albinism necesită analiză genetică, deoarece există o eterogenitate fenotipică considerabilă.

Albinoii oculocutanați prezintă un risc semnificativ crescut de arsuri solare și cancer de piele. În regiunile ecuatoriale, multe

mor din cauza SCC sau, mai rar, melanom la începutul vieții adulte. Interesant este că aceștia pot dezvolta nevi melanocitari pigmentați și pistrui ca răspuns la expunerea la soare.

management

Este importantă fotoprotecția strictă (p. 1261), cu evitarea soarelui (inclusiv expunerea profesională), îmbrăcămintea, pălăriile și cremele de protecție solară. Diagnosticul și tratamentul precoce al tumorilor cutanate este esențial.

Pigmentare crescută

Hiperpigmentare difuză: cel mai frecvent se datorează hipermelanozei, dar în piele se pot depune alți pigmenți, de exemplu decolorarea portocalie cu carotenemie și bronzul cu hemocromatoză (p. 972).

Pigmentarea endocrina: poate aparea in mai multe afectiuni. Melasma (cloasma) descrie pete discrete de pigmentare facială care apar în timpul sarcinii și la unele femei care iau contraceptive orale. Mecanismul pentru această sensibilitate hormonală crescută localizată este necunoscut. Pigmentarea difuză, uneori mai gravă în pliurile pielii, poate fi o caracteristică a bolii Addison (p. 777), a sindromului Cushing (p. 773), a sindromului Nelson (p. 776) și a insuficienței renale cronice din cauza nivelurilor crescute de peptide melanotrofice hipofizare, inclusiv peptidele adrenocorticotrofice p. (77ACTH6).

Hiperpigmentarea locului fotoexpus: apare în unele dintre porfirii și poate fi indusă de medicamente.

Pigmentarea indusă de medicamente (caseta 28.38): poate fi difuză sau localizată. Nu se datorează întotdeauna hipermelanozei, dar uneori este cauzată de depunerea medicamentului sau a unui metabolit.

Hipermelanoza focală: observată în leziuni precum pistruii și lentiginii, caracterizate prin zone focale de pigmentare crescută.

Stabilirea cauzei este importantă. Fotoprotecția poate minimiza riscul creșterii pigmentării. Preparatele topice de hidrochinonă pot fi utilizate pentru iluminarea pielii în unele tipuri de hiperpigmentare, deși este necesară prudență, în special la tipurile de piele mai închisă la culoare.

TULBURĂRI PARULUI

Acestea pot fi împărțite în căderea părului (alopecie, Caseta 28.39) sau excesul de păr (hirsutism sau hipertricoză) și alopecie în localizată/difuză și cicatrice/necicatrice. Exemple comune sunt descrise mai jos. Exemple de cicatrici inflamatorii (lichen plan, lupus discoid) și alopecie necicatrice (tinea capitis, psoriazis, eczemă seboreică) sunt menționate în altă parte.

Alopecia areata

Prezentarea obișnuită a acestei tulburări autoimune frecvente este ca pete de alopecie bine definite, localizate, non-inflamatorii, necicatrici, de obicei pe scalp (Fig. 28.39). În timpul căderii active a părului se văd fire de păr patognomonice „semnul exclamării" (păr rupt, care se îngustează spre scalp). Un model difuz poate apărea mai puțin frecvent pe scalp. Sprancenele, genele, barba si parul de pe corp pot fi afectate. Alopecia totalis descrie căderea completă a părului scalpului, iar alopecia universală este căderea completă a părului. Pot apărea sâmburi ale unghiilor (p. 1298). Recreșterea spontană este obișnuită pentru pete mici de alopecie, dar prognosticul este mai puțin bun pentru pete mai mari, implicare mai extinsă, debut precoce și o asociere cu atopie. Pe lângă atopie, alopecia areata este asociată cu alte boli autoimune, în special bolile tiroidiene, și cu sindromul Down.

Alopecie androgenetică

Chelie de tip masculin este fiziologică la bărbații peste 20 de ani, deși poate apărea și la adolescenți. Se găsește și la femei, în special după menopauză. În mod caracteristic, aceasta implică recesiune bitemporală inițială și implicarea ulterioară a coroanei („model masculin"), deși este adesea difuză la femei.

28.39 Clasificarea și cauzele alopeciei

Fig. 28.39 Alopecia areata.

Investigatii si management

Investigațiile importante includ hemoleucograma completă, teste ale funcției renale și hepatice, studii ale fierului, funcției tiroidiene, screening-ul cu autoanticorpi și serologia sifilisului, deoarece mai multe boli sistemice, în special deficitul de fier și hipotiroidismul, pot provoca alopecie difuză fără cicatrizare. Testele de tragere a părului pot ajuta la stabilirea raportului dintre firele de păr anagen și telogen, dar necesită expertiză pentru interpretare. Răzuirea și smulgerea sunt trimise pentru micologie dacă există inflamație localizată. Biopsia scalpului și imunofluorescența directă a alopeciei cicatrici pot confirma

diagnosticul de lichen plan sau lupus eritematos discoid, dar este nevoie de o interpretare de specialitate.

Impactul alopeciei asupra calității vieții nu trebuie subestimat, iar sprijinul psihologic este necesar deoarece tratamentul este dificil. Este important să stabiliți așteptări realiste. Condițiile de bază trebuie tratate. Alopecia areata poate răspunde la corticosteroizii topici sau intralezionali. Unii bărbați cu alopecie androgenică pot fi ajutați de finasterida sistemică. Minoxidilul local poate fi utilizat la bărbați și femei cu alopecie androgenetică dar, dacă se obține un efect, tratamentul trebuie continuat și este costisitor. La femei, poate fi utilizată terapia anti-androgenă, cum ar fi acetatul de ciproteronă. Perucile sunt adesea potrivite pentru alopecia extinsă. Chirurgia scalpului și transplantul de păr autolog sunt costisitoare, dar pot fi folosite pentru alopecia androgenetică.

Hipertricoza

Hipertricoza este o creștere generalizată sau localizată a părului și poate fi congenitală sau dobândită. Poate fi primar sau secundar: de exemplu, la medicamente precum ciclosporină, minoxidil sau diazoxid, malignitate sau tulburări de alimentație. Terapia cu laser sau eflornitina, care inhibă ornitin decarboxilaza și oprește creșterea părului în timp ce este utilizată, poate fi de ajutor. Când hipertricoza urmează un model masculin, se numește hirsutism.

Hirsutism

Hirsutismul este creșterea părului terminal într-un model masculin la o femeie (p. 763). Cauza majorității cazurilor este necunoscută și, deși poate apărea în hiperandrogenism, sindromul Cushing și sindromul ovarului polichistic, doar o mică minoritate de pacienți prezintă o anomalie hormonală demonstrabilă. Suferința psihologică este adesea semnificativă și contraceptivele orale care conțin un antiandrogen (de exemplu acetat de ciproteronă), terapia cu laser sau eflornitină topică pot fi benefice.

TULBURĂRI DE UNGHIE

Unghiile pot fi afectate atât de boli locale, cât și de boli sistemice. Aparatul unghial este format din matricea unghiei și placa unghială, care ia naștere din matrice și se află pe patul unghial (Fig. 28.40). Celulele matricei și, într-o măsură mai mică, patul produc placa keratină.

Informații importante pot fi obținute din examinarea pliului unghiei, inclusiv capilarele dilatate și cuticulele zdrențuite în boala țesutului conjunctiv (Fig. 28.41) și inflamația mlaștină a paronichiei. Acesta din urmă apare de obicei în mod cronic la persoanele care efectuează lucrări umede, la cei cu diabet zaharat sau circulație periferică deficitară și ca urmare a procedurilor cosmetice crescute ale unghiilor și a unei manichiuri viguroase.

Modificări și tulburări comune ale unghiilor

Variante normale

Crestatura longitudinală și bordura plăcii unghiei apar odată cu vârsta. Petele albe transversale (leuconychia striată) sunt adesea cauzate de spațiile aeriene din interiorul plăcii.

Efectele traumei

Mușcatul/culesul unghiilor este un obicei foarte comun.

Traumatismul repetitiv al pliului unghial proximal (adesea unghia mare) are ca rezultat crestatura transversală și brăzdarea centrală a unghiei.

Traumele cronice cauzate de încălțămintea nepotrivită și de sport poate provoca îngroșarea și creșterea dezordonată a unghiei (onicogrifoză) și ulterior îngroșarea unghiilor de la picioare.

Pliul unghial proximal Placa de unghii Hyponychium

Matrix Cuticule Nail pat

Falanga distală

Fig. 28.40 Placa de unghii și pat. Săgețile indică direcția creșterii unghiilor.

Hemoragiile în așchii sunt dungi longitudinale fine, liniare, de culoare maro închis în placă (vezi Fig. 18.93, p. 627). Ele sunt de obicei ulterioare unui traumatism, mai ales dacă sunt distale. Mai puțin frecvent, ele pot apărea în psoriazisul unghiilor și sunt un semn distinctiv al endocarditei infecțioase (p. 625).

Hematomul subungual este o decolorare roșie, violetă sau gri-maro a plăcii unghiale, de obicei a degetului mare (Fig. 28.42). Aceste hematoame se datorează, de obicei, unui traumatism, deși un istoric al acesteia poate să nu fie clar. Principalul diferențial este melanomul subungual, deși debutul rapid, lipsa de implicare a pliului unghial și curățarea proximală pe măsură ce unghia crește sunt indicii pentru diagnosticul de hematom. Dacă există dubii de diagnostic, poate fi necesară o biopsie.

Fig. 28.41 Dermatomiozita. [A] Fotoagravare. [B] Observați implicarea proeminentă periunguală. Eritemul, capilarele dilatate și tortuoase în pliul unghial proximal și cuticulele zdrențuite sunt caracteristici ale bolii țesutului conjunctiv.

Fig. 28.42 Hematom subungual.

Unghiile în bolile comune ale pielii

Infecție cu dermatofite/onicomicoză: aceasta este descrisă la pagina 1280.

Psoriazis: afectarea unghiei este frecventă (vezi Fig. 28.32B, p. 1287).

Eczeme: unghiile pot fi strălucitoare din cauza frecării pielii. Pot să apară pitting fine. Dacă există eczemă periunguală, unghia poate deveni distrofică, cu îngroșare și crestatură transversală. Paronichia este frecventă.

Lichen plan: poate exista crestatura longitudinală și subțierea unghiei, dând o textură de șmirghel (trahionihie), dungi eritematoase (eritronihie), hipercheratoză subunguală, pigmentare și, în cazuri severe, pterigion și o distrofie distructivă a unghiei.

Alopecia areata: pot să apară pitting plăci unghiale și trahionichie.

Modificări ale unghiilor în boala sistemică

Unghiile pot fi afectate în multe boli sistemice și exemple importante sunt detaliate mai jos:

Liniile lui Beau: crestele/creaturile orizontale în placa unghială apar simultan în toate unghiile (Fig. 28.43B). Acestea urmează de obicei o boală sistemică și se crede că se datorează opririi temporare a creșterii celulelor din matricea unghiei; ei migrează ulterior pe măsură ce unghia crește. Creșterea normală a unghiilor este de aproximativ 0,1 mm/zi pentru degete și

0,05 mm/zi pentru degetele de la picioare, astfel încât momentul tulburării sistemice poate fi de obicei estimat prin poziția liniilor lui Beau.

Koilonychia: această deformare a plăcii unghiale concavă sau în formă de lingură se datorează deficienței de fier (Fig. 28.43C).

Clubbing: în stadiile incipiente, unghiul dintre unghia proximală și pliul unghiei se pierde. În forma sa mai stabilită, poate exista umflarea degetelor distale (Figurile 28.43D și E) sau a degetelor de la picioare. Cauzele includ carcinomul bronhogen, azbestoza (în special cu mezoteliom), boala pulmonară supurată sau fibrozată, boala cardiacă congenitală cianotică, endocardita infecțioasă, boala inflamatorie intestinală, ciroza biliară și tirotoxicoza; rareori, clubbing-ul poate fi familial sau idiopatic.

Decolorarea unghiilor: în hipoalbuminemie poate apărea albirea. Unghiile „jumătate și jumătate" (albe proximal și roșii/maronii distal) pot fi găsite în insuficiența renală. Medicamentele (de exemplu, antimalaricele) decolorează ocazional unghiile.

Fig. 28.43 Unghia în boala sistemică. [A] Unghie normală. [B] Linia lui Beau. [C] Koilonychia. [D] și [E] Cluburi digitale.

Unghia în boala congenitală

Unghiile pot fi afectate în boli congenitale, cum ar fi pachionichia congenită, o afecțiune rară, de obicei autosomal dominantă, cauzată de mutații ale genelor de diferențiere specifice keratinei 6A, 6B, 16 și 17. Acest lucru are ca rezultat keratodermia palmoplantară și decolorarea și îngroșarea grosieră a unghiilor, din cauza hiperatozei subunguale.

BOLI DE PIELE ÎN MEDICINA GENERALĂ

Multe afecțiuni ale pielii sunt prezente la alte specialități medicale. Acestea sunt enumerate în Caseta 28.40, iar cele mai frecvente dintre cele care nu sunt discutate în altă parte sunt detaliate mai jos.

28.40 Probleme ale pielii în medicina generală Probleme primare ale pielii

Celulita • Ulcere ale picioarelor

Vasculita • ulcere de decubit

Implicarea pielii în boli multisistemice

Genetică (de ex

neurofibromatoza si scleroza tuberoasa)

xantoame

amiloidoza

Piele nespecifică și variabilă

Urticarie

Eritem multiform

Eritem inelar

Eritem nodos

Afecțiuni ale pielii asociate cu malignitate

Dermatomiozita • Acanthosis nigricans

Prurit generalizat • Tromboflebită superficială

Probleme ale pielii asociate cu tulburări medicale specifice

Ficat: prurit generalizat, pigmentare, nevi de păianjen, eritem palmar, unghii

Rinichi: prurit generalizat, îngheț uremic, pigmentare

Diabet zaharat: necrobioza lipoidica, dermopatie diabetica

Boala Crohn cutanată

Probleme ale pielii secundare tratamentului bolilor sistemice

Erupții de droguri

Diverse

Granulom anular • Morphoea

Condiții care implică vascularizația cutanată

Vasculita

Vasculita se prezintă de obicei ca purpură palpabilă (vezi Fig. 25.42 și p. 1115). Cauzele includ medicamentele, infecția, boala țesutului conjunctiv, malignitatea și purpura Henoch-Schonlein. Diagnosticul se confirmă prin biopsie cutanată, cu examen histologic și imunofluorescență. Investigația trebuie să urmărească implicarea sistemică (în special renală). Identificarea și îndepărtarea sau tratarea cauzei este importantă, dar adesea dificilă.

Dermatoze neutrofile

Acestea includ pioderma gangrenoasă, dermatoza neutrofilă febrilă acută Sweet și dermatoza neutrofilă a bolii reumatoide și se caracterizează prin inflamație intensă, constând în principal din neutrofile, în jurul vaselor de sânge dermice. Pot exista leziuni ale vaselor („vasculopatie"), dar de obicei nu există vasculită sinceră.

Pioderma gangrenoasă

Leziunea inițială a piodermei gangrenoase (PG) este de obicei un nodul sau pustulă dureroasă, sensibilă, inflamată, care se descompune central și progresează rapid către un ulcer cu marginea purpurie sau pustuloasă indurata, subminată (Fig. 28.44). Leziunile pot fi simple sau multiple și sunt clasificate ca ulcerative, pustuloase, buloase sau vegetative. PG apare de obicei la adulți și, deși poate apărea izolat, este de obicei asociată cu boala de bază,

în special boala inflamatorie intestinală, artrita inflamatorie, discraziile sanguine, imunodeficiențe și infecția cu HIV. Investigația ar trebui făcută având în vedere aceste asociații. Diagnosticul este în mare parte clinic, deoarece histologia nu este specifică. Analgezia, tratamentul infecției bacteriene secundare și pansamentele de susținere sunt importante. Corticosteroizii topici foarte puternici sau inhibitorii calcineurinei pot fi benefice. Tratamentul sistemic cu tetracicline, steroizi sistemici, dapsonă, ciclosporină sau alte imunosupresoare este adesea necesar. Odată ce vindecarea a avut loc, recidivele sunt de obicei doar intermitente.

răni de presiune

Ischemia localizată, prelungită, indusă de presiune poate duce la apariția escarelor, care pot apărea la până la 30% dintre vârstnicii internați. Sunt

asociate cu morbiditate, mortalitate și cheltuieli considerabile pentru serviciile de sănătate. Principalii factori de risc sunt imobilitatea, alimentația deficitară, hipoxia tisulară locală - de exemplu, cu anemie, boli vasculare periferice, diabet, sepsis și atrofie cutanată - sau afectarea barierei, cum ar fi eczema.

O zonă localizată de eritem se dezvoltă în locurile proeminențelor osoase (în special sacrul, trohanterul mare, tuberozitățile ischiatice și calcaneale și maleola laterală). Aceasta evoluează la o veziculă și apoi la eroziune, care se va dezvolta într-un ulcer necrotic profund, de obicei colonizat de Pseudomonas aeruginosa dacă presiunea nu este atenuată.

Prevenirea este esențială și implică identificarea pacienților cu risc și repoziționarea regulată și utilizarea saltelelor de reducere a presiunii. Factorii predispozanți, cum ar fi anemia și alimentația deficitară, ar trebui corectați. Odată stabilită, infecția semnificativă trebuie tratată și țesutul necrotic debridat. Pansamentele încurajează granularea și poate fi necesară intervenția chirurgicală.

Boala țesutului conjunctiv

Lupus eritematos

Afecțiunea autoimună lupus eritematos (p. 1109) poate fi subdivizată în lupus eritematos sistemic (LES) și lupus cutanat, care include lupusul discoid (DLE) și lupusul eritematos cutanat subacut (SCLE). DLE se prezintă de obicei sub formă de plăci roșii solzoase, cu obturare foliculară, de obicei pe locurile fotoexpuse ale feței, capului și gâtului, care se rezolvă odată cu cicatrizarea și modificarea pigmentară. Dacă scalpul este implicat, apare alopecia cicatricială (Fig. 28.45). Majoritatea pacienților cu DLE nu dezvoltă LES. Pacienții cu SCLE pot avea o afectare cutanată extinsă, de obicei agravată de expunerea la soare, cu erupție inelară, policiclică sau papulosquamoasă. Implicarea sistemică este mai puțin frecventă și prognosticul de obicei bun. Există o asociere puternică cu anticorpii împotriva

Fig. 28.45 Alopecie inflamatorie cicatricială. Acest pacient avea lupus eritematos sistemic și caracteristici cutanate suplimentare de lupus eritematos discoid inflamator cicatricial.

Antigenul Ro/SS-A. Diagnosticul de lupus cutanat este confirmat de histopatologie și imunofluorescență directă. LES este o afecțiune gravă multisistem, iar manifestările cutanate includ fotosensibilitate cu erupții cutanate malare (fluture), fenomenul Raynaud, gelburi, livedo reticularis și vasculită. Investigațiile și managementul LES sunt prezentate în altă parte la pagina 1111. Posibilitatea lupusului indus de medicamente trebuie întotdeauna luată în considerare (vezi Casetele 25.84, p. 1113; 28.43, p. 1303; și 28.44, p. 1304). Lupusul cutanat poate răspunde la corticosteroizi topici sau la imunosupresoare. Antimalaricele și fotoprotecția sunt importante în gestionarea lupusului cutanat, iar imunodepresia sistemică poate fi necesară pentru boala rezistentă. Paradoxal, fototerapia cu doze mici de UVA1 poate fi uneori eficientă pentru lupus.

Scleroza sistemică

Scleroza sistemică este o boală multisistem autoimună care se prezintă de obicei la vârsta mijlocie și se caracterizează prin scleroză progresivă a țesutului cutanat și conjunctiv, anomalii vasculare și autoanticorpi asociați (p. 1112). Cea mai precoce caracteristică este, de obicei, fenomenul Raynaud, urmat de întărirea progresivă a pielii și edem. Deschiderea gurii restrânsă și brazdele radiale periorale, cu telangiectazii mată și modificări pigmentare, sunt frecvente. Se pot dezvolta deformări fixe de flexie ale mâinilor, ulcerații, calcifiere, cicatrici și gangrena degetelor. Capilarele dilatate ale unghiilor și cuticulele zdrențuite sunt norma. Investigarea și managementul sunt descrise la pagina 1113.

Morphoea

Morphoea este o formă cutanată localizată de sclerodermie care poate afecta orice loc la orice vârstă. De obicei, se prezintă ca o placă violacee îngroșată, care poate deveni hiper- sau hipopigmentată. Plăcile pot deveni generalizate. Există forme liniare și, dacă în scalp, va exista căderea cicatricială a părului (en coup de sabre). Nu există implicare sistemică. Corticosteroizii topici sau imunosupresoarele sau fototerapia, în special PUVA sau UVA1, pot fi eficienți, iar imunodepresia sistemică poate fi utilizată pentru boala extinsă rezistentă.

Dermatomiozita

Aceasta este o boală multisistemică rară, care afectează predominant pielea, mușchii și vasele de sânge (p. 1114). Cauza este necunoscută. Poate exista un mecanism autoimun în cazurile din copilărie, în timp ce la adulți există adesea o malignitate subiacentă. Dermatomiozita se prezintă de obicei între 40 și 60 de ani și este mai frecventă la femei. La pacienții minori, apare adesea calcinoza. Caracteristicile cutanate tipice sunt ale unui eritem violaceu „heliotrop” periorbital și care implică pleoapele superioare. Poate exista o implicare mai extinsă, cu eritem violaceu pe trunchiul superior și pe membre, dungi

eritematoase liniare pe dosul mâinilor și degetelor și papule peste degetelor (papulele lui Gottron). De obicei, sunt evidente capilarele dilatate tortuoase din pliul unghiei, adesea cel mai bine văzute cu un dermatoscop, și cuticulele zdrențuite. Fotoagravarea caracteristicilor cutanate este adesea proeminentă (vezi Fig. 28.41, p. 1298). Sensibilitatea și slăbiciunea musculară proximală indică o miopatie inflamatorie proximală. Alte

Boala granulomatoasa

Granulomul inelar

Acest lucru este obișnuit și poate fi reactiv, deși un declanșator nu este de obicei evident. Semnul distinctiv este prezența granuloamelor dermice, care sunt de obicei palisante și asociate cu alterarea colagenului dermic (necrobioză). Afecțiunea este în general asimptomatică și se poate prezenta ca o leziune dermică izolată cu marginea inelară papulară ridicată sau poate fi mai generalizată. O asociere între boala generalizată și diabet a fost propusă, dar nu a fost confirmată. Leziunile se rezolvă adesea spontan. Steroizii intralezionali sau crioterapia pot fi utilizați pentru boala localizată, iar fototerapia UVB sau UVA1 sau PUVA pentru boala generalizată.

Necrobioza lipoidica

Această afecțiune are unele trăsături histologice în comun cu granulomul inelar, deși predomină necrobioza. Leziunea are un aspect caracteristic galben, ceros, atrofic, adesea cu marginea violacee (Fig. 28.46). Vasele de sânge subiacente sunt ușor de văzut din cauza atrofiei țesuturilor. Necrobioza lipoidica apare de obicei pe tibie și este predispusă la ulcerații după traumatisme. Există o asociere puternică cu diabetul: majoritatea pacienților cu necrobioză lipoidica au sau dezvoltă diabet, deși mai puțin de 1% dintre pacienții diabetici dezvoltă necrobioză lipoidica. Tratamentul este dificil și include steroizi topici sau intralezionali puternici, fototerapie PUVA sau UVA1 și imunosupresie sistemică.

Fig. 28.46 Necrobioza lipoidica. Plăci galbene atrofice cu margini violacee, pe tibia unui pacient cu diabet zaharat.

Sarcoidoza

Această afecțiune se caracterizează prin prezența granuloamelor necazeizante. Cauza este necunoscută, deși au fost propuși factori infecțioși și genetici. Este de obicei o boală multisistemică (p. 709), cu leziuni cutanate la aproximativ o treime dintre pacienți. Caracteristicile cutanate pot apărea izolat și includ plăci și noduli dermici infiltrați violacee, care pot afecta orice loc, dar în special degetele și nasul (lupus pernio), papule și plăci mai generalizate hiper-/hipopigmentate sau inelare, modificări infiltrative ale cicatricilor și

eritem nodos (vezi Fig. 19.710 p. 60). Este mai frecventă și adesea mai severă la negri africani și afro-americani. Investigarea și managementul sunt descrise la pagina 711. Boala cutanată poate răspunde la steroizi topici sau intralezionali, crioterapie, UVA1, laser sau PDT (p. 1269). Boala sistemică necesită de obicei corticosteroizi sistemici și/sau alte imunosupresoare. Sunt raportate răspunsuri la terapiile biologice anti-TNF.

Boala Crohn cutanată

Boala Crohn cutanată (p. 897) este rară, dar se poate prezenta sub formă de plăci infiltrative perianale și peristomale, limfedem, sinusuri sau fistule și boală granulomatoasă orală. Aceste modificări sunt denumite „metastatice” Crohn, iar histologia arată granuloame necazeizante. Pot apărea și modificări reactive ale pielii (de exemplu eritem nodos și pioderma gangrenoasă, pp. 1299 și 1303). Tratamentul este al bolii de bază (p. 902).

Boala metabolică

Porfirii

Porfirii (descrise la p. 458) sunt un grup divers de boli, fiecare din cauza activității insuficiente a unei enzime în calea biosintetică porfirina-hem. Cei care provoacă trăsături ale pielii fac acest lucru deoarece porfirinele din piele absorb lumina vizibilă. Cele mai frecvente prezentări ale pielii sunt formarea de vezicule și fragilitatea locului fotoexpus și durerea la expunerea la lumina zilei.

Apariția veziculelor și fragilitatea locului fotoexpus

Porfiria cutanată tarda dobândită (PCT) este cea mai frecventă porfirie care provoacă aceste simptome (și, în majoritatea părților lumii, cea mai comună dintre toate porfirii). PCT se datorează unei boli hepatice cronice (de exemplu alcool, hepatită C), în combinație cu supraîncărcarea hepatică cu fier. Recunoașterea este importantă, deoarece boala hepatică de bază este, de obicei, diagnosticată doar la investigarea prezentării pielii. Caracteristicile tipice sunt creșterea fragilității pielii, eroziunile cu vezicule, hipertricoza și milia care apar pe zonele expuse la lumină, cum ar fi dosul mâinilor (Fig. 28.47). Alte caracteristici pot include hipertricoza facială, hiperpigmentarea și modificări asemănătoare morfeei. Alte porfirii care pot provoca caracteristici similare ale pielii includ porfiria pestriță și coproporfiria ereditară. Este important să nu le ratați, deoarece sunt posibile atacuri neuroviscerale acute (care nu apar niciodată în PCT), adesea declanșate de medicamente (p. 1303). Pseudoporfiria se prezintă de obicei ca PCT, dar este cauzată cel mai frecvent de un medicament (de obicei naproxen; vezi Caseta 28.44, p. 1304) sau de utilizarea șezlongului. „Porfiria uremică” în insuficiența renală se prezintă ca PCT, dar este cauzată de porfirine crescute din cauza eliminării afectate mai degrabă decât de un defect enzimatic.

Durere la expunerea la lumina zilei

Protoporfiria eritropoetică este o porfirie moștenită rară, dar este important de luat în considerare. Prezentarea este de obicei în copilăria timpurie, deși diagnosticul este adesea întârziat, în parte pentru că semnele fizice sunt adesea minime, în ciuda proeminenței simptomelor la expunerea la soare. Protoporfiria eritropoetică se datorează deficitului de ferochelatază, care duce la acumularea de protoporfirine liposolubile în piele. Pot apărea litiază biliară cu pigmenti multipli, anemie (de obicei problematică numai dacă este diagnosticată greșit ca fiind cauzată de deficit de fier) și, rar, pot apărea boli hepatice severe.

Tulburări anormale de depunere

xantoame

Depunerile de material gras în piele, grăsime subcutanată și tendoane pot fi primul indiciu al hiperlipidemiei primare sau secundare (vezi p. 453 și Fig. 16.15).

amiloidoza

Amiloidul cutanat se poate prezenta sub formă de plăci perioculare în amiloidoza sistemică primară (p. 86) și amiloidul asociat cu mielom multiplu, dar este mai puțin frecvent în amiloidoza sistemică secundară poliartritei reumatoide sau altor boli inflamatorii cronice. Infiltrarea amiloidă a vaselor de sânge se poate manifesta ca „purpură prin ciupire” în urma unui traumatism cutanat. Amiloidul macular este mai frecvent la tipurile de piele mai închisă la culoare și apare sub formă de macule sau plasturi pruriginosi gri/maronii, de obicei pe spate. Steroizii topici potenti pot fi benefici, desi sunt adesea rezistenti la tratament.

Tulburări genetice

Neurofibromatoza

Acest lucru este descris în detaliu la pagina 1215.

Scleroza tuberculoasă

Aceasta este o afecțiune autozomal dominantă, cu doi loci genetici identificați: TSC-1 (cromozomul 9), care codifică hamartina și TSC-2 (cromozomul 16), care codifică tuberina. Semnul distinctiv este de hamartoame în multe sisteme. Triada clasică a caracteristicilor clinice cuprinde dizabilitățile de învățare, epilepsia și leziunile cutanate, dar există o eterogenitate marcată în caracteristicile clinice. Modificările pielii includ macule ovale palide (frunze de frasin) care apar în copilăria timpurie; papule gălbui/roz în mijlocul feței (angiofibroame, „adenom sebaceum”), care apar în adolescență; fibroame periunguale și subunguale; și nevi de țesut conjunctiv (pete de șagreen, adesea pe partea inferioară a spatelui). De asemenea, pot apărea hiperplazia gingiilor, facomele retiniene (excese fibroase), tumori renale, pulmonare și cardiace, glioame cerebrale și ganglioni bazali calcificați.

Tulburări reactive

Eritem multiform

Eritemul multiform are caracteristici clinice și histologice caracteristice și poate fi declanșat de o varietate de factori (Caseta 28.41); o cauză nu este întotdeauna identificată. Boala este un tipar de reacție și probabil să aibă o bază imunologică. Leziunile sunt multiple, eritematoase, inelare, targetoide „ochi de taur” (Fig. 28.48) și pot forma vezicule. Sindromul Stevens-Johnson (pag. 1264 și 1302) este o formă severă de eritem multiform cu

Factori provocatori în infecțiile eritem multiform

Virale, de exemplu, herpes simplex, orf, mononucleoza infecțioasă, hepatita B, HIV

Micoplasma și alte infecții bacteriene

Droguri

de exemplu, sulfonamide, peniciline, barbiturice și carbamazepină

Boală sistemică

Sarcoidoză, malignitate, LES

Alte

Radioterapie, sarcina

Fig. 28.48 Eritem multiform la o femeie tânără. Infecția cu virusul herpes simplex a fost declanșatorul.

vezicule, afectarea mucoasei (gura, ochii și organele genitale) și tulburări sistemice.

Identificarea și îndepărtarea/tratarea oricărui declanșator sunt esențiale. Analgezia și steroizii topici pot oferi o ameliorare simptomatică. Este necesară îngrijirea de susținere în sindromul Stevens-Johnson, inclusiv aportul de oftalmologie. Corticosteroizii sistemici pot crește riscul de infecție și un rol pentru imunoglobulinele intravenoase este controversat.

Eritem nodos

Aceasta se caracterizează histologic printr-o paniculită septală a grăsimii subcutanate (vezi Fig. 19.60, p. 710). Un declanșator identificat este adesea prezent (caseta 28.42). Leziunile sunt de obicei dureroși, noduli violacei indurati pe tibie și picioarele inferioare. Tulburările sistemice, artralgiile și febra sunt frecvente. Rezolvarea spontană are loc peste aproximativ o lună, lăsând urme asemănătoare vânătăilor. Orice cauză subiacentă trebuie identificată și

îndepărtată sau tratată. Repausul la pat, ridicarea picioarelor și AINS orale pot oferi o ameliorare simptomatică. Corticosteroizii sistemici sunt neobișnuit necesari și trebuie evitați în infecții. Dapsona și iodura de potasiu au fost eficiente pentru bolile încăpățânate.

Factori provocatori in infectii cu eritem nodos

Bacterii, de exemplu streptococi, micobacterii, Brucella, Mycoplasma, Rickettsia, Chlamydia

Viruși, de exemplu hepatita B și mononucleoza infecțioasă

ciuperci

Droguri

de exemplu, sulfonamide, sulfoniluree, contraceptive orale

Boală sistemică

de exemplu, sarcoidoză, boală inflamatorie intestinală, malignitate

Dermatoză perforantă reactivă dobândită

Semnul distinctiv al acestei afecțiuni este eliminarea transepidermică a materialului dermic, în special a colagenului și a țesutului elastic. Se prezintă ca papule keratotice, în special la pacienții cu diabet și boală renală cronică. Tratamentul cu steroizi topici, retinoizi, terapia PUVA sau UVA1 poate ajuta. Există și alte dermopatii perforante înrudite, cu histologie caracteristică.

Eritem inelar

Acest grup de erupții cronice, prost definite, inelare, eritematoase și adesea solzoase poate fi subdivizat în continuare și poate fi secundar unei cauze identificabile. Eritemul cronic migrans poate fi asociat cu boala Lyme (Borrelia burgdorferi) (p. 334). Eritemul marginat poate apărea în febra reumatică (p. 614) sau boala Still (p. 1104). Erythema gyratum repens se prezintă în mod obișnuit ca cercuri concentrice de eritem și scară cu o margine în avans și este de obicei asociat cu malignitatea subiacentă. Eritemul inelar centrifug se prezintă cu inele expansive, solzoase, eritematoase, cu decolorare centrală. Un declanșator poate să nu fie evident, dar posibilele asocieri includ infecția fungică, medicamentele, bolile autoimune sau endocrine, cum ar fi lupusul sau boala tiroidiană și malignitatea, în special hematologică. Un declanșator de bază trebuie căutat și eliminat/tratat. Steroizii topici sau fototerapia pot fi de ajutor pentru bolile cronice.

Acanthosis nigricans

Hiperkeratoza și pigmentarea sunt tipice, iar locurile afectate au o textură catifelată. Sunt implicate flexurile, în special axilele și, la persoanele cu piele întunecată, părțile laterale ale gâtului (pp. 271, 272, 798). Există mai multe tipuri, toate asociate cu rezistența la insulină. Cel mai adesea, acanthosis nigricans se găsește în legătură cu obezitatea și regresează odată

cu scăderea în greutate. Se poate asocia cu malignitate, de obicei adenocarcinom (în special gastric), când este de obicei mai extins și pruriginos și poate afecta mucoasele.

Erupții de droguri

Practic toate medicamentele pot avea efecte adverse cutanate (Fig. 28.49) și acest lucru ar trebui luat în considerare în

Non-imunologic (nealergic)

Toate sunt previzibile.

Striuri datorate corticosteroizilor (vezi Fig. 28.8, p. 1265)

Asteatoza cu statine

Infecții candide cu antibiotice

Agravarea psoriazisului cu litiu, ^-blocante, antimalarice, AINS

Urticarie cu aspirină din cauza degranulării mastocitelor

Angioedem mediat de bradikinină din cauza inhibitorilor ECA

Fotosensibilitatea la doxiciclină

Hemoliza dapsonei

imunologic (alergic)

Hipersensibilitate imediată mediată de IgE (tip I): urticarie și anafilaxie induse de penicilină

Mediată de anticorpi (tip II): hemoliză indusă de penicilină

Mediată de complexul imun (tip III): boală serică indusă de medicamente sau vasculită

Hipersensibilitate întârziată (tip IV): eritem multiform indus de medicamente, reacție lichenoidă sau asemănătoare pemfigusului; lupus indus de medicamente, de exemplu tiazidă

(ACE = enzimă de conversie a angiotensinei; AGEP = pustuloză exantematoasă acută generalizată; DRESS = erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice; EGFR = receptor al factorului de creștere epidermic; AINS = antiinflamator nesteroidian; PAS = acid para-aminosalicilic)

28-45 Indicii de diagnostic pentru erupțiile de droguri

Antecedente de reacție la medicament suspectat

Introducerea medicamentului suspectat cu câteva zile până la săptămâni înainte de apariția erupției cutanate

Prescriere recentă a unui medicament asociat frecvent cu erupții cutanate (de exemplu, penicilină, sulfonamidă, tiazidă, alopurinol)

Erupție simetrică care se potrivește cu un model bine-cunoscut, cauzată de un medicament curent

Rezolvarea erupției cutanate după încetarea tratamentului cu IgE specifică la penicilină poate fi crescută în erupțiile cutanate induse de penicilină, dar, în caz contrar, investigațiile specifice nu sunt disponibile. Reprovocarea cu medicament nu este de obicei efectuată decât dacă reacția este ușoară, deoarece aceasta poate fi riscantă. Retragerea medicamentelor poate să nu fie simplă și pot fi necesare medicamente de înlocuire. Antihistaminicele și/sau corticosteroizii topici sau sistemici pot oferi un management de susținere, în funcție de tipul de reacție cutanată. Managementul anafilaxiei este descris la pagina 92.

diagnostic diferențial al majorității prezentărilor de boli de piele. Medicamentele își pot exercita efectele adverse prin mai multe mecanisme, care pot fi împărțite în linii mari în non-imunologice și imunologice (caseta 28.43).

Caracteristici clinice

Reacțiile cutanate la medicamente sunt de obicei prezente în modele specifice (caseta 28.44). Reacțiile non-mediate imunologic pot apărea teoretic la oricine care are o expunere suficientă la medicament, deși factorii idiosincratici, cum ar fi predispoziția genetică, pot face pe unii mai susceptibili. Există informații limitate despre determinanții genetici ai răspunsurilor la medicamente și a efectelor adverse, deși s-au făcut progrese, de exemplu cu azatioprina (p. 1268). Erupțiile cutanate mediate imunologic încep de obicei în câteva zile până la săptămâni de la începerea medicamentului. O anamneză detaliată referitoare la medicamentele prescrise și fără prescripție este esențială și pot exista și alte indicii (caseta 28.45).

Investigatii si management

Medicamentul suspectat trebuie oprit. Dacă se ia în considerare fotosensibilitatea indusă de medicament, pacientul trebuie să fie fototestat în timpul tratamentului pentru a confirma diagnosticul; testarea trebuie repetată după retragerea medicamentului pentru a confirma

rezoluția fotosensibilității (p. 1255). O eozinofilie și anomalii ale testelor funcției hepatice pot apărea în reacțiile adverse la medicamente și, de exemplu,

Informații suplimentare și mulțumiri

Cărți și articole de jurnal

Burns T, Breachnach S, Cox N, Griffiths C (eds). Manualul lui Rook de dermatologie, ed. a 8-a. Oxford: Wiley- Blackwell; 2010.

Goldsmith LA, Fitzpatrick TB. Dermatologia lui Fitzpatrick în medicina generală, ed. a 8-a. New York: McGraw-Hill Professional; 2012.

Site-uri web

www.bad.org.uk Ghid și informații despre pacienți pentru multe boli de piele.

www.nice.org.uk Ghid pentru malignitatea pielii, eczema atopică, psoriazis și terapia fotodinamică.

www.sign.ac.uk Nr. 72: Melanomul cutanat (feb 2004; raport de revizuire 2012). Nr. 120: Managementul ulcerelor venoase cronice ale picioarelor (aug 2010). Nr. 121: Diagnosticul și managementul psoriazisului și artritei psoriazice la adulți (oct. 2010). Nr. 125: Managementul eczemei atopice în îngrijirea primară (mar 2011).

Mulțumiri de cifre

Fig. 28.18A Savin JA, Dahl M, Hunter JAA. Dermatologie clinică. a 3-a edn. Oxford: Blackwell; 2002.

Această pagină a fost lăsată goală în mod intenționat

Intervalele de referință de laborator

NOTE PRIVIND SISTEMUL INTERNAȚIONAL DE UNITĂȚI (UNIȚI SI)

Unitățile Systeme International (SI) sunt un subset specific al sistemului de unități metru-kilogram-secundă și au fost convenite ca monedă de zi cu zi pentru activitatea comercială și științifică în 1960, în urma unei serii de conferințe internaționale organizate de Biroul Internațional de Greutăți și Măsuri. Unitățile SI au fost adoptate pe scară largă în laboratoarele clinice, dar unitățile non-SI sunt încă folosite în multe țări. Din acest motiv, valorile ambelor unități sunt date pentru măsurători comune în acest manual, iar unitățile non-SI utilizate în mod obișnuit sunt prezentate în acest capitol. Cu toate acestea, se recomandă sistemul de unități SI.

Exemple de unități SI de bază

metru (m) kilogram (kg) mol (mol) joule (J) pascal (Pa) Unitatea de bază SI a volumului este metrul cub (1000 litri). Pentru comoditate, totuși, litrul (L) este folosit ca unitate de volum în munca de laborator.

GAMELE DE REFERINȚĂ DE LABORATOR LA ADULTI

Intervalele de referință sunt în mare parte cele utilizate în departamentele de biochimie clinică și hematologie, Lothian Health University Hospitals Division, Edinburgh, Marea Britanie. Valorile sunt afișate atât în unități SI, cât și, după caz, în unități non-SI. Multe intervale de referință variază între laboratoare, în funcție de metoda de testare utilizată și de alți factori; acesta este în special cazul testelor enzimatice. Originea intervalelor de referință și interpretarea rezultatelor „anormale" sunt discutate la paginile 4-6. Nu sunt oferite aici detalii despre cerințele de colectare, care pot fi esențiale pentru obținerea unui rezultat semnificativ. Dacă nu se specifică altfel, intervalele de referință afișate se aplică adulților; valorile la copii pot fi diferite.

Mulți analiți pot fi măsurați fie în ser (supernatantul sângelui coagulat), fie în plasmă (supernatantul sângelui anticoagulat). O cerință specifică pentru unul sau altul poate depinde de recomandările producătorului de truse. În alte cazuri, distincția este critică (de exemplu, plasmă este necesară pentru măsurarea fibrinogenului, deoarece este în mare parte absentă din ser; serul este necesar pentru electroforeză pentru a detecta paraproteinele deoarece fibrinogenul migrează ca o bandă discretă în zona de interes).

Exemple de multipli zecimali și submultipli ai unităților SI

Excepții de la utilizarea unităților SI

Prin convenție, tensiunea arterială este exclusă din sistemul de unități SI și este măsurată în mmHg (milimetri de mercur) și nu în pascali.

Concentrațiile de masă (de exemplu, g/L, pg/L) sunt utilizate de preferință față de concentrațiile molare pentru toate măsurătorile de proteine și pentru substanțele care nu au o compoziție suficient de bine definită.

Unele enzime și hormoni sunt măsurate prin „biotest”, în care activitatea din eșantion este comparată cu activitatea (mai degrabă decât cu masa) a unei probe standard care este furnizată dintr-o sursă centrală. Pentru aceste teste, rezultatele sunt date în „unități” standardizate sau „unități internaționale”, care depind de activitatea din proba standard și nu pot fi convertite cu ușurință în unități de masă.

29.2 Analiți în sângele arterial

29.3 Hormoni din sângele venos

29

Alți analiți comuni în sângele venos

Interval de referință

Interval de referință

29.5 Analiți obișnuiţi în urină

29

29.6 Analiți în lichidul cefalorahidian

29.7 Analiți în fecale

Microorganismele pot fi atât detectate, cât și caracterizate în continuare prin cultură din probe clinice (de exemplu, țesut, tampoane și fluide corporale).

Cultura in vivo (într-un organism viu) nu este utilizată în microbiologia diagnostică de rutină.

- Cultura ex vivo (cultură de țesut sau de celule) a fost utilizată pe scară largă în izolarea virusurilor, dar a fost în mare măsură înlocuită de tehnicile de amplificare a acidului nucleic.

*Imunizarea activă este de preferat dacă contactul are loc cu un pacient care se află în termen de 1 săptămână de la debutul icterului.

- Concentrații > 60 mg/L sugerează toxicitate severă

- Anemie hemolitică, hemoglobinurie paroxistică nocturnă, purpură trombocitopenică trombotică, tulburări mieloproliferative, boala Castleman, boala grefă contra gazdă (după transplant de celule stem hematopoietice alogene)

Moştenit

Febră mediteraneană familială și sindroame febrile periodice

Reacții la medicamente*

de exemplu, febră la antibiotice, reacții de hipersensibilitate la medicamente etc.

Febră fictivă

Idiopatic (~15%)

*Se poate depune un tampon uretral dacă pacientul nu poate urina.

- Medicamente (^-blocante, diuretice tiazidice)

- Buntinx F, et al. Fam Pract 1997; 14(1):63—68.

trebuie îndreptată mai întâi către excluderea unei leziuni hemoragice anatomice, cum ar fi o malignitate (vezi Caseta 17.12). Dacă hematuria apare cu proteinurie și alte caracteristici clinice ale bolii renale (vezi Caseta 17.11), inflamație

Cea mai bună terapie medicală (BMT) pentru boala arterială periferică* *

Renunțarea la fumat

Exerciții fizice regulate (30 de minute de mers pe jos, de trei ori pe săptămână)

Agent antiagregant plachetar (aspirina 75 mg sau clopidogrel 75 mg pe zi)

Reducerea colesterolului (dieta si terapia cu statine)

- Diagnosticul și tratamentul diabetului zaharat (toți ar trebui să aibă măsurarea glicemiei a jeun)

Diagnosticul și tratamentul afecțiunilor asociate frecvent (de exemplu hipertensiune arterială, anemie, insuficiență cardiacă)

18.79 Boala vasculară aterosclerotică la bătrânețe

Prevalența: legată aproape exponențial de vârstă în țările dezvoltate, deși ateroscleroza nu este considerată parte a procesului normal de îmbătrânire.

Terapia cu statine: nu are rol în prevenirea primară a bolii aterosclerotice la cei peste 75 de ani, dar reduce evenimentele cardiovasculare la cei cu vascularizație stabilită.

boală, deși fără o reducere a mortalității generale.

- Prezentare la cei fragili: frecvent cu boală arterială multisistem avansată, împreună cu o serie de alte comorbidități.

• Intervenția la cei fragili: la cei cu boală extinsă și speranță de viață limitată, riscurile intervenției chirurgicale pot depăși beneficiile, iar îngrijirea simptomatică este tot ceea ce ar trebui oferit.

• VEMS > 15%* * (și 200 ml) crește după administrare

> 20% variație diurnă pe > 3 zile într-o săptămână timp de 2 săptămâni pe jurnalul PEF

• Scădere VEMS > 15% după 6 minute de efort

• Pauwels RA, et al. Lancet 2003; 361:1066-1067.

aderența, tehnica inhalatorului și expunerea continuă la factori agravanți modificabili. O creștere suplimentară a dozei de ICS poate aduce beneficii unor pacienți, dar, în general, terapia suplimentară trebuie luată în considerare la adulții care iau 800 pg/zi BDP (sau echivalent).

Agoniştii p2 cu acţiune prelungită (LABA), cum ar fi salmeterolul şi formoterolul (durata de acţiune de cel puţin 12 ore), reprezintă prima alegere a terapiei adiţionale. S-a demonstrat în mod constant că îmbunătățesc controlul astmului și reduc frecvența și severitatea exacerbărilor în comparație cu creșterea dozei de ICS în monoterapie. Au fost dezvoltate combinații fixe de inhalatoare de ICS și LABA; acestea sunt mai convenabile, cresc complianța și împiedică pacienții să utilizeze un LABA

ca monoterapie - aceasta din urmă poate fi însoțită de un risc crescut de atacuri care pun viața în pericol sau deces prin astm. Debutul de acțiune al formoterolului este similar cu cel al salbutamolului, astfel încât, la pacienții selectați cu grijă, o combinație fixă de budesonid și formoterol poate fi utilizată atât ca terapie de salvare, cât și ca terapie de întreținere.

Antagoniştii orali ai receptorilor de leucotrienă (de exemplu, montelukast 10 mg pe zi) sunt în general mai puţin eficienţi decât LABA ca terapie suplimentară, dar pot facilita reducerea dozei de ICS şi pot controla exacerbările. Teofilinele orale pot fi luate în considerare la unii pacienţi, dar metabolismul lor imprevizibil, tendinţa pentru interacţiuni medicamentoase şi efectele secundare proeminente limitează utilizarea lor pe scară largă.

Pasul 4: Control slab asupra dozei moderate de steroizi inhalatori și terapie suplimentară: adăugarea unui al patrulea medicament

La adulți, doza de ICS poate fi crescută la 2000 pg BDP/BUD (sau echivalent) zilnic. Un preparat nazal cu corticosteroizi trebuie utilizat la pacienții cu simptome proeminente ale căilor respiratorii superioare. Poate fi luată în considerare terapia orală cu antagoniști ai receptorilor de leucotriene, teofiline sau un agonist p2 cu eliberare lentă. Dacă încercarea terapiei suplimentare este ineficientă, ar trebui întreruptă. Itraconazolul oral poate fi luat în considerare la pacienții cu aspergiloză bronhopulmonară alergică (p. 697).

Pasul 5: Utilizarea continuă sau frecventă a steroizilor orali

În această etapă, terapia cu prednisolon (administrată de obicei ca o singură doză zilnică dimineața) trebuie prescrisă în cea mai mică cantitate necesară pentru a controla simptomele. Pacienții care primesc comprimate cu corticosteroizi pe termen lung (> 3 luni) sau care primesc mai mult de trei sau patru cure pe an vor fi expuși riscului de reacții adverse sistemice (p. 776). Osteoporoza poate fi prevenită în acest grup prin administrarea de bifosfonați (p. 1123). La pacienții atopici, omalizumab, un anticorp monoclonal îndreptat împotriva IgE, se poate dovedi util în reducerea simptomelor și pentru a permite reducerea dozei de prednisolon. Pot fi luate în considerare terapii care economisesc steroizi, cum ar fi metotrexat, ciclosporină sau aur oral.

• Rate de mortalitate pentru astm bronșic acut: mai mari la vârsta înaintată, parțial pentru că pacienții subestimează severitatea bronhoconstricției și dezvoltă, de asemenea, un grad mai scăzut de tahicardie și pulsus paradoxus pentru același grad de bronhoconstricție.

Deciziile de tratament: vârsta înaintată în sine nu reprezintă o barieră în calea terapiei intensive sau a ventilației mecanice într-un episod acut de astm sau BPOC, dar această decizie poate fi dificilă și trebuie împărtășită pacientului (dacă este posibil), rudelor și medicului de familie.

• Luați în considerare semnele bolii Graves, inclusiv. oftalmopatie, mixoedem pretibial

Unele glande endocrine, cum ar fi paratiroidele și pancreasul, răspund direct la semnalele metabolice, dar cele mai multe sunt controlate de hormonii eliberați de glanda pituitară. Secreția hormonului hipofizar anterior este controlată la rândul său de substanțele produse în hipotalamus și eliberate în sângele portal, care se scurge direct în tulpina hipofizară (Fig. 20.1). Hormonii hipofizei posterioare sunt sintetizați în hipotalamus și transportați pe axonii nervoși, pentru a fi eliberați din hipofiza posterioară. Eliberarea hormonilor în hipotalamus și hipofizar este reglată de numeroși stimuli și prin controlul feedback-ului de către hormonii produși de glandele țintă (tiroidă, cortex suprarenal și gonade). Aceste sisteme endocrine integrate sunt numite „axe” și sunt enumerate în Figura 20.2.

O mare varietate de molecule pot acționa ca hormoni, inclusiv peptide precum insulina și hormonul de creștere, glicoproteine precum hormonul de stimulare a tiroidei și amine precum noradrenalina (norepinefrina). Efectele biologice ale hormonilor sunt mediate de legarea de receptori. Mulți receptori sunt localizați pe suprafața celulei. Acestea interacționează cu diferite molecule de semnalizare intracelulare de pe partea citosolică a membranei plasmatice pentru a afecta funcția celulară, de obicei prin modificări ale expresiei genelor (p. 48). Unii hormoni, în special steroizii, triiodotironina și vitamina D, se leagă de receptori intracelulari specifici, care se leagă direct la

Investigațiile biochimice joacă un rol central în endocrinologie. Majoritatea hormonilor pot fi măsurați în sânge, dar circumstanțele în care se prelevează proba sunt adesea cruciale, în special pentru hormonii cu secreție pulsatilă, precum hormonul de creștere; cele care

prezintă variații diurne, cum ar fi cortizolul; sau cele care demonstrează variații lunare, cum ar fi estrogenul sau progesteronul. Alte investigații, cum ar fi imagistica și biopsia, sunt mai frecvent rezervate pacienților care prezintă o tumoră. Principiile investigației sunt prezentate în Caseta 20.2. Alegerea testului este adesea pragmatică, ținând cont de accesul local la instalații de prelevare de probe fiabile și măsurători de laborator.

Fiziologia tiroidei este ilustrată în Figura 20.3. Celulele C parafoliculare secretă calcitonină, care nu are semnificație fiziologică aparentă la om. Celulele epiteliale foliculare sintetizează hormoni tiroidieni prin încorporarea iodului în aminoacidul tirozină de la suprafața tiroglobulinei (Tg), o proteină secretată în coloidul foliculului. Iodura este un substrat cheie pentru sinteza hormonilor tiroidieni; un aport alimentar în exces de

*Alte scoruri de risc de sângerare au fost aplicate diferitelor circumstanțe clinice, de exemplu scorul HAS-BLED în fibrilația atrială.

- Măduva megaloblastică

*Poate fi asociat cu deteriorarea structurală a articulațiilor afectate.

Boala de depunere a fosfatului de calciu bazic (BCP) este cauzată de depunerea cristalelor de hidroxiapatită sau apatită și a altor săruri bazice de fosfat de calciu (fosfat octacalcic, fosfat tricalcic) în țesuturile moi. Principalele locuri afectate sunt tendoanele, ligamentele și cartilajul hialin la pacienții cu boală degenerativă, iar mușchii scheletici și țesuturile subcutanate în bolile țesutului conjunctiv.

*Numele comerciale din Regatul Unit sunt date între paranteze.

Tratamentele cu radiații ultraviolete (UVR) (cel mai frecvent, ultraviolete în bandă îngustă B și psoralen-ultraviolete A (PUVA)) sunt utilizate în gestionarea multor boli diferite. Cele mai bune dovezi de studiu pentru eficacitatea lor sunt în psoriazis, eczemă atopică, vitiligo și urticarie cronică, deși există unele dovezi de studiu controlate pentru utilizarea altor fototerapie, cum ar fi UVB pentru a trata mâncărimea generalizată a bolii renale.

Psoralenii sunt fotosensibilizatori naturali care se găsesc într-un număr de plante. Moleculele de psoralen se intercalează între cele două catene de ADN și, la excitarea cu UVA, fotonii leagă catenele de ADN. Este astfel un pro-medicament care este distribuit în întregul organism